

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

ANNÉE SCOLAIRE 1900-1901. — N° 182

DES LÉSIONS DU CŒUR
DANS
LA DIPHTÉRIE

Étude comparée de la myocardite diphtérique expérimentale
et de la myocardite diphtérique humaine

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le mardi 30 juillet 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M^{lle} Eugénie KIEPEN

Née à Melitopol (Russie), le 10 novembre 1874



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, rue de la Méditerranée

1901

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

ANNÉE SCOLAIRE 1900-1901. — N° 182

DES LÉSIONS DU CŒUR
DANS
LA DIPHTÉRIE

Étude comparée de la myocardite diphtérique expérimentale
et de la myocardite diphtérique humaine

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le mardi 30 juillet 1901

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M^{lle} Eugénie KIEPEN

Née à Melitopol (Russie), le 10 novembre 1874



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS
8, rue de la Méditerranée

—
1901

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN.
LACASSAGNE	ASSESEUR.
CROLAS	QUESTEUR.

Professeurs honoraires

MM. PAULET, CHAUVEAU.

Professeurs

	MM.
Cliniques médicales	{ LÉPINE. BONDET. BARD.
Cliniques chirurgicales	{ PONCET. X.
Clinique obstétricale et Accouchements	FOCHIER.
Clinique ophtalmologique	GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAILLETON.
Clinique des maladies mentales	PIERRET.
Physique médicale.	MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique	HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie	CAZENEUVE.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie.	LORTET.
Anatomie.	TESTUT.
Anatomie générale et Histologie	RENAUT.
Physiologie	MORAT.
Pathologie interne.	TEISSIER.
Pathologie externe.	AUGAGNEUR.
Pathologie et Thérapeutique générales	MAYET.
Anatomie pathologique	TRIPIER.
Médecine opératoire	POLLOSSON (Maurice).
Médecine expérimentale et comparée.	ARLOING.
Médecine légale.	LACASSAGNE.
Hygiène	COURMONT.
Thérapeutique	SOULIER.
Pharmacologie	CROLAS.

Professeur adjoint

Clinique des Maladies des femmes	M. LAROYENNE.
--	---------------

Chargés de cours complémentaires

Clinique des Maladies des enfants	MM. WEILL.	agréé
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX,	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,	—
Accouchements	POLLOSSON (Aug.),	—
Propédeutique médicale.	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale.	GANGOLPHE,	—
Botanique	BEAUVISAGE.	—

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE	CONDAMIN	VALLAS	PAVIOT
ROQUE	DEVIC	SIRAUD	NOVE-JOSSERAND
ROUX	COLLET	DURAND	BERARD
POLLOSSON (A.)	BOYER	DOYON	SAMBUC
ROCHET	BARRAL	PIC	BORDIER
ROLLET	MOREAU		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. RENAUT, président; M. Collet, assesseur;

MM. Durand et Pic, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

On a beaucoup écrit sur la myocardite diphtérique, et au point de vue clinique en particulier il semble qu'il n'y ait rien à ajouter aux descriptions des premiers auteurs.

Il n'en est pas tout à fait de même de l'anatomie pathologique. Les derniers travaux, en particulier ceux de l'École lyonnaise, avaient surtout pour but l'étude expérimentale de la question. Il nous a paru intéressant de rapprocher ce que ces différents auteurs avaient noté chez les animaux intoxiqués par le poison diphtérique de ce qu'on peut rencontrer dans la diphtérie humaine. C'est le résultat de ce rapprochement que nous exposons dans ce modeste travail, ainsi qu'une étude d'ensemble sur la myocardite diphtérique, travail qui n'avait pas encore été fait à notre connaissance.

Au moment de quitter la France, nous remercions très sincèrement nos Maîtres des Facultés de médecine de Montpellier et de Lyon pour l'instruction médicale que nous avons reçue d'eux.

M. le professeur Renaut nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, nous l'en remercions respectueusement.

Nous remercions également M. le D^r RABOT, médecin des hôpitaux, pour l'obligeance avec laquelle il a mis à notre disposition les observations des malades de son service de diphtérie, ainsi que pour l'intérêt qu'il a témoigné pour notre travail.

M. le D^r MOLLARD, médecin des hôpitaux, dans toutes les circonstances où nous avons eu recours à son obligeance, nous a témoigné une bienveillance précieuse et il a bien voulu nous accorder sa direction éclairée pour notre travail. Aussi ne saurions-nous trop lui exprimer notre reconnaissance profonde.

Nous remercions ici M. le professeur agrégé REGAUD, chef des travaux pratiques d'histologie, pour l'amabilité avec laquelle il nous admit dans le laboratoire d'anatomie générale.

M. le D^r BONAMOUR a droit à notre vive gratitude. Il nous a inspiré l'idée de ce travail, il a mis également à notre disposition ses connaissances approfondies du sujet et s'est imposé la tâche de nous guider dans nos efforts. C'est grâce à son précieux concours que nous avons pu mener notre travail à bonne fin.

Enfin, nous tenons surtout à exprimer notre vive sympathie à tous ceux dont l'amitié nous est chère. Inspirés par la même idée et travaillant dans le même but, nous espérons que ce lien moral survivra toujours, malgré l'espace et le temps.

HISTORIQUE

L'histoire de la myocardite diphtérique se confond avec celle des myocardites aiguës. Celle-ci est faite soit dans les traités classiques, soit dans les nombreux mémoires parus sur la question dans ces dernières années. Cependant nous croyons utile pour notre travail de mettre au point la question de la myocardite diphtérique et spécialement de son anatomie pathologique.

Dans une première période que l'on peut appeler période macroscopique ou préhistologique, on note simplement l'état du cœur dans un certain nombre de maladies infectieuses. LOUIS et LAENNEC signalent sa consistance de drap mouillé et sa coloration feuille-morte en particulier dans la fièvre typhoïde. ANDRAL, GÜNSBURG, WUNDERLICH, STOKES, ROKITANSKY décrivent les signes cliniques qui l'accompagnent.

La deuxième période ou période histologique commence avec le mémoire de VIRCHOW, où il définit l'inflammation parenchymateuse : une altération de la texture microscopique du tissu, altération d'origine inflammatoire. BOETTCHER applique cette théorie à l'étude micros-

copique du cœur typhique, étude reprise et confirmée par STEIN (1861), WALDEYER (1865), HOFFMANN (1867), WEBER.

C'est à cette époque que BREESTOWE (1859) et HILLIER (1864) en Angleterre rapportent à des lésions parenchymateuses du myocarde les troubles cardiaques observés au cours de la diphtérie. En Allemagne MOSLER (1873) dans deux cas de diphtérie (quinze et huit ans) note la dégénérescence graisseuse du muscle cardiaque. ROSENBACH (1877) note dans plusieurs cas des altérations intenses du myocarde : la dégénérescence cireuse, la fragmentation des fibres musculaires et des fibrilles, la stéatose de quelques-unes, le gonflement entre les fibres musculaires du tissu conjonctif, ça et là infiltré de cellules rondes. Les noyaux musculaires n'étaient jamais proliférés.

En France BOUCHUT et LABADIE-LAGRAVE (1872), d'accord avec les auteurs allemands, font jouer à ces lésions et aux lésions de l'endocarde le principal rôle dans la production du collapsus cardiaque diphtérique.

HAYEM (1870) dans son travail sur les myosites symptomatiques confirme encore la théorie parenchymateuse en montrant que la première lésion en date était la lésion du muscle, que les altérations interstitielles étaient secondaires, que l'infiltration embryonnaire sert à régénérer le muscle, enfin il fait jouer un rôle prédominant aux troubles circulatoires : congestion, thrombose, endartérite. Plusieurs auteurs, WERNER, BEAU, R. BEVERLEY avaient déjà expliqué par la thrombose cardiaque la paralysie du cœur consécutive à la diphtérie. Également GUTTMANN (1882) montre le rôle dans l'affaiblissement du cœur du « trouble parenchymateux des fibres musculaires car-

diaques qui sont comme couvertes d'une poussière de fines granulations ». SCHEMM (1890) ne découvre que des lésions parenchymateuses.

Il en est de même pour la variole où le cœur a été étudié par DESNOS et HUCHARD (1870-1871), HUCHARD (1872), BROUARDEL.

La théorie parenchymateuse est à cette époque partout acceptée et nous la trouvons adoptée dans les dictionnaires classiques (JACCOUD, DECHAMBRE), dans les traités spéciaux (PETERS, C. PAUL, G. SÉE, etc.).

Mais cependant de nouvelles discussions allaient bientôt surgir, et c'est surtout alors que la diphtérie fournit de nouveaux matériaux aux anatomo-pathologistes.

BIRSCH-HIRSCHFELD (1879), LEYDEN (1882), UNRUH (1883) décrivent la myocardite diphtérique interstitielle aiguë. Cette opinion est adoptée en Allemagne par ROMBERG (1891), qui, tout en décrivant avec grand soin les altérations parenchymateuses, ne considère comme véritablement myocardiques que les altérations interstitielles.

En France RABOT et PHILIPPE (1891), SAVIGNÉ (thèse de Lyon (1891), BARD et PHILIPPE (1891) établissent une distinction absolue entre les lésions parenchymateuses et interstitielles. Les deux espèces d'altérations seraient le plus souvent isolées. Les premières sont des lésions dégénératives, analogues à celles que l'on trouve dans tous les organes à la suite de la diphtérie maligne. Elles n'ont aucune histoire clinique véritable, car les quelques signes qui peut-être dépendraient de ces lésions, se confondent avec ceux de l'infection générale. Les secondes seules méritent le nom de myocardite diphtérique

aiguë : ce sont des lésions en foyers qui sont nettement de nature inflammatoire, car on y trouve de la néoformation conjonctive. La cellule musculaire n'est pas malade par elle-même, elle disparaît par simple atrophie, gênée et comme écrasée par un foyer inflammatoire, qui s'étend et détruit tout autour de lui. Cette myocardite interstitielle aiguë éclate pendant la convalescence et s'accompagne alors d'une symptomatologie nette et définie.

Parallèlement H. MARTIN, LANDOUZY et SIREDEY, HUGUENIN constatent soit dans la diphtérie, soit dans la fièvre typhoïde, la fréquence des lésions artérielles et en font la lésion primitive déterminant secondairement la dégénérescence des éléments nobles.

D'autres auteurs voulaient voir la cause de la mort dans la diphtérie, et celle des lésions cardiaques dans la paralysie cardiaque et les altérations des nerfs du cœur : MOSLER (1873), ROSENBACH (1877), FEDELI (1877), MEYER (1881), BIRSCH-HIRSCHFELD (1878), LEYDEN (1882), HENOCHE (1873), OEBSCH (1887), UNRUH, VERONESE (1893), VINCENT (1894), SCHROEDER et FELSETHAL (1895), trouvent des lésions considérables dans les nerfs et les ganglions intracardiaques et en font les altérations principales du cœur diphtérique. Disons en passant que plusieurs auteurs, PERATÉ, GUBLER, BILLARD, DUCHENNE, GULAT, avaient déjà émis l'hypothèse que la paralysie du cœur consécutive à la diphtérie était due surtout à des altérations du système nerveux général, et en particulier du pneumogastrique et du bulbe.

La théorie interstitielle de la myocardite diphtérique semblait donc un moment prépondérante lorsque des

travaux plus récents sont venus remettre en honneur la théorie parenchymateuse.

SCHAMSCHIN (1895), PAPKOFF (1895), SCAGLIOSI (1896), sur les cœurs diphtériques remettent au premier plan les lésions parenchymateuses, restreignent le rôle des lésions interstitielles ou vasculaires et montrent en particulier que ce n'est pas le développement du tissu conjonctif qui provoque la dégénérescence de l'élément musculaire, mais que ce développement n'est que la conséquence des lésions de l'élément contractile. CAGNETTO (1899), pour la pneumonie, était arrivé aux mêmes conclusions. HOLLWACHS (1897 et 1899) reprend les idées de Romberg sur les lésions du cœur et reprend l'étude des phénomènes cliniques de différents troubles cardiaques de la diphtérie, troubles causés par l'influence de la toxine diphtérique sur le muscle cardiaque.

Il restait donc à un nouveau procédé, par des expériences sur les animaux, à élucider la question de la priorité des lésions parenchymateuses ou interstitielles.

Quelques auteurs avaient déjà observé, mais accessoirement, des lésions myocardiques expérimentales : RIBBERT, BONOME, au cours de l'infection par le staphylocoque, MIRCOLI après inoculation de streptocoque, RODET, LANNELONGUE et ACHARD au cours d'expériences sur l'ostéomyélite, KOSTIURINE et KRAINSKY après action de la tuberculine.

WELCH et FLEXNER en 1891 les premiers se servent de la toxine diphtérique. CHARRIN fait au congrès de Berlin en 1890 un rapport sur les myocardites expérimentales.

HESSE (1893), dans le myocarde d'un lapin injecté avec le bacille de la diphtérie, trouve une dégénérescence granu-

leuse plus ou moins intense des cellules musculaires. Au voisinage des noyaux qui étaient de forme et d'aspect normaux, s'observaient quelquefois des vacuoles dans le protoplasma cellulaire. Le tissu conjonctif interstitiel était en partie normal.

COMBA (1894) emploie le bacille diphtérique et sa toxine chez le lapin et le cobaye et reproduit des lésions cardiaques analogues à celles des myocardites infectieuses de l'homme. Il insiste sur la constance et l'intensité des altérations de la cellule musculaire, vis-à-vis de l'inconstance des lésions interstitielles ou vasculaires.

WEBER et BLIND pratiquent des injections irritantes dans le myocarde du lapin, et ne constatent que des lésions du parenchyme musculaire, avec de minimes altérations interstitielles : appel leucocytaire, hyperémie vasculaire, d'ordre secondaire.

Enfin, MM. MOLLARD et REGAUD (1895-1897) font des expériences répétées sur le chien, le lapin, le cobaye au moyen d'injections sous-cutanées ou intra-veineuses de toxine diphtérique. Ils arrivent aux résultats suivants fondés sur un nombre considérable d'examen histologiques. Dans les cas à évolution aiguë ou subaiguë, la fibre musculaire est atteinte parfois exclusivement, dans tous les cas primitivement. La seule modification importante du tissu connectif consiste dans une leucocytose dont le degré est généralement proportionnel à l'intensité des lésions musculaires. Les lésions vasculaires sont fréquentes, portent principalement sur la tunique musculieuse des artérioles et sont contemporaines de celles de la fibre cardiaque.

Chez les animaux qui ont résisté à l'intoxication et qui

ont été sacrifiés plusieurs mois et jusqu'à un an plus tard, on retrouve encore dans le myocarde des lésions souvent exclusivement parenchymateuses, quelquefois mixtes, à la fois parenchymateuses et interstitielles. Dans ce dernier cas, il existe de véritables plaques de sclérose qui manifestement ont pris la place de foyers de désintégration musculaire causés par l'intoxication. Il s'agit d'une sclérose cicatricielle, occupant des territoires d'étendue variable, et accompagnée de la néoformation d'un tissu conjonctif pathologique, dont on peut suivre le développement peut-être déjà au stade embryonnaire, mais avec certitude aux stades muqueux, téloformatif et fibreux.

Ces résultats, comme on le voit, éclairent d'une assez vive lumière la pathogénie et l'histogénèse des myocardites en général. C'est leur confirmation dans la diphtérie humaine, déjà ébauchée par ces auteurs dans une communication au Congrès de Lille, que nous avons reprise dans un plus grand nombre de cas et que nous allons maintenant envisager.

TECHNIQUE

Comme contribution à l'étude des lésions du cœur dans la diphtérie, nous apportons à côté des six cas déjà recueillis par MM. Mollard et Regaud, neuf observations personnelles que nous avons recueillies dans le service de M. le Dr Rabot à la Charité.

Tous ces cœurs ont été fixés par une méthode uniforme, permettant de comparer les préparations entre elles, par le formol physiologique qui nous a toujours donné de très bons résultats. Du reste, ils sont absolument conformes à ceux obtenus par MM. Mollard et Regaud avec différents procédés de fixation : alcool, liqueur de MULLER, sublimé. Les coupes ont été faites après inclusion des pièces dans la paraffine. Nous avons employé comme coloration l'hématéine et l'éosine ; quelquefois le picrocarmin et le carmin aluné.

Pour rechercher la fibrine nous nous sommes servi de la méthode de WEIGERT (coloration au violet de gentiane et au violet de dahlia, mordantage avec le lugol, décoloration avec mélange d'huile d'aniline et de xylol).

Enfin pour rechercher les microbes sur les coupes nous avons employé soit les méthodes courantes : bleu de méthylène, méthode de GRAM, etc ; soit des méthodes nouvelles : la méthode de GARNIER avec le molybdate

d'ammoniaque, la méthode de KUTSCHER, spéciale pour colorer les bacilles diphtériques dans les coupes. Nous croyons utile d'indiquer cette dernière, telle qu'elle est indiquée dans la thèse de COCURAT (Paris 1898-1899, *De la présence du bacille diphtérique dans les organes*). On fait un mélange à parties égales d'une solution saturée d'aniline, d'acide phénique à 5 p. 100 et d'alcool absolu. On ajoute à ce mélange incolore du violet de gentiane en excès, ce qui donne une solution bleu foncé stable. Dans un verre de montre rempli d'eau distillée on verse de cette solution goutte à goutte jusqu'à ce qu'il se forme à la surface une pellicule miroitante; il suffit ordinairement de quinze à vingt gouttes. On place les coupes dans ce verre de montre pendant 15 à 20 minutes, on les lave à l'eau distillée, on les plonge ensuite pendant un temps très court dans une solution aqueuse saturée et filtrée d'aniline. On les met enfin pendant 1 à 2 minutes dans une solution d'iodure de potassium, puis dans l'alcool absolu jusqu'à décoloration, enfin on monte au xylol et au baume. Les bacilles diphtériques, lorsqu'il y en a, se présentent sous forme de bâtonnets de couleur bleu foncé sur un fond presque décoloré où les noyaux des cellules conservent encore une légère coloration brun rougeâtre.

Disons tout de suite que nous n'avons jamais décelé sur nos coupes du cœur la présence du bacille diphtérique. Quelquefois on pensait voir quelques cocci en plus ou moins grand nombre, sans qu'on puisse y attacher d'importance; des pullulations microbiennes pouvant parfaitement s'établir dans les organes pendant les 24 heures qui séparent l'autopsie de la mort.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Notre but étant, comme nous l'avons dit, de mettre en regard les recherches expérimentales, faites sur les animaux par MM. Mollard et Regaud, avec les lésions observées sur des cœurs humains diphtériques, nous commencerons par donner un exposé rapide des résultats de leurs expériences.

MYOCARDITE DIPHTÉRIQUE EXPÉRIMENTALE AIGUE

Lésions macroscopiques. — Le cœur est en général de consistance normale, sans dilatation notable des cavités cardiaques. Presque toujours on trouve sur l'endocarde, en divers endroits, des ecchymoses, tantôt punctiformes, tantôt plus ou moins étendues ; elles sont plus fréquentes dans le cœur gauche, principalement au milieu des piliers mitraux et dans la zone musculaire sous-endocardique. Cette lésion est de minime importance : les ruptures vasculaires, qui en sont la cause, peuvent en effet se faire pendant l'agonie ; on peut les observer chez des chiens sains tués par piqûre du bulbe.

Le bord libre des valvules auriculo-ventriculaires est parfois gonflé ou présente de petites granulations roses. Cette endocardite valvulaire est fréquente sur la mitrale. La coloration du myocarde est presque toujours modifiée. *L'aspect bigarré* : alternance de zones pâles et de zones rouges, ne manque presque jamais.

Lésions microscopiques. — Un premier fait établi est la constance des lésions de la fibre cardiaque, quelquefois seules, mais ordinairement accompagnées d'un degré variable de leucocytose interstitielle. Ces lésions sont diffuses, lorsque la survie a été courte; si l'animal a survécu quelque temps, on trouve en outre des territoires plus ou moins étendus où les altérations de la fibre musculaire aussi bien que la leucocytose interstitielle sont à leur maximum : ce sont les *foyers de désintégration*.

Lésions de la fibre musculaire. — Sur un même cœur on peut observer une série d'aspects anormaux de la fibre très différents les uns des autres.

L'état granuleux ou état moiré du professeur RENAULT est la plus fréquente et sans doute la première en date de ces modifications, quelquefois la seule lorsque l'intoxication est intense et la mort rapide. Cet état consiste dans un désordre plus ou moins marqué, remplaçant l'ordre de succession régulier des éléments contractiles dans la longueur et la largeur de la fibre; la cellule musculaire est remplie de fines granulations opaques, colorées à peu près comme les éléments contractiles normaux.

A un degré plus avancé c'est la *disparition complète de*

la striation transversale, avec conservation relative de la striation longitudinale qui s'observe souvent.

Quelquefois au contraire il y a exagération de la striation transversale. C'est alors l'*aspect grillagé* : la striation longitudinale est conservée, mais la fibre est divisée transversalement par des stries généralement fines, plus écartées les unes des autres que les lignes normales de la striation en travers. L'entre-croisement des lignes longitudinales et des lignes transversales donne à la fibre musculaire un aspect quadrillé, une ressemblance avec un réseau, un grillage à mailles carrées régulières.

C'est également l'*atrophie hyperplasmique* ou mieux l'*hyperplasmie* : état particulier de la fibre cardiaque caractérisé par la diminution absolue ou relative du nombre des cylindres contractiles et l'augmentation du protoplasma. Cette lésion est particulièrement évidente sur les fibres musculaires coupées en travers. Les cylindres contractiles ont une section ronde ou carrée, ou plus ordinairement rectangulaire avec un grand diamètre dirigé dans le sens radial ; ils ne sont presque jamais au contact les uns des autres comme sur une fibre cardiaque normale. Sur les coupes longitudinales l'*hyperplasmie* se traduit par l'exagération de la striation longitudinale, ou bien si la lésion est très avancée, par l'augmentation du fuseau protoplasmique périnucléaire.

Lorsque la striation a disparu, la fibre cardiaque prend alors un aspect *homogène*, elle devient opaque, réfringente, elle prend plus fortement les matières colorantes. Cette lésion frappe les fibres très irrégulièrement, par places, elle peut n'atteindre que quelques cellules d'une

même fibre, ou même que quelques parties d'une même cellule. Elle est précoce, se rencontre chez les animaux qui ont succombé rapidement à l'inoculation; elle doit être grave, car elle semble aboutir à brève échéance à la vacuolisation et à l'exsudation sarcodique.

Quant aux lésions de la continuité de la fibre, les auteurs n'ont jamais trouvé chez leurs animaux de dissociation segmentaire. Ils signalent seulement la cassure des fibres en un point quelconque de leur trajet, ainsi que l'état sinueux des fibres cardiaques qui ondulent ou décrivent des zigzags.

La lésion principale du cytoplasma était la *vacuolisation* : caractérisée par la présence dans l'intérieur de la fibre ou sur ses bords d'excavations remplies d'une substance ne prenant pas les matières colorantes. Les vacuoles sont de dimensions variables, soit à peine visibles, soit aussi étendues que la fibre elle-même. Elles sont uniques ou multiples. Leurs contours sont arrondis. Tantôt elles sont situées dans l'épaisseur de la fibre, tantôt, au contraire, elles siègent sur les bords. Elles sont disséminées irrégulièrement dans le myocarde; lorsqu'il existe des foyers de désintégration, on en trouve toujours sur les fibres très malades. Elles sont en relation intime avec l'exsudation sarcodique, et résultent probablement du départ du plasma musculaire; elles sont surtout fréquentes dans les cas aigus et subaigus.

Dans les points où les fibres musculaires sont très altérées, au niveau des foyers de désintégration, on rencontre, dans les espaces conjonctifs du myocarde, une *substance homogène* qui les remplit en se moulant exactement sur le contour des fibres musculaires et des capil-

lares sanguins. Sa présence parmi les fibres cardiaques les plus altérées, vacuolées, manifestement en voie de destruction, son apparence et ses réactions colorantes, qui la rapprochent de la myosine, permettent d'affirmer son origine musculaire; c'est le plasma musculaire qui a diffusé en dehors de la fibre, dans les fentes conjonctives, sous forme de boules sarcodiques, qui, d'abord isolées, deviennent confluentes. C'est, en un mot, un *exsudat sarcodique* annonçant la destruction définitive de la cellule cardiaque : en effet, en suivant ce que deviennent les fibres musculaires dans les foyers de désintégration, on les voit diminuer de volume et disparaître peu à peu complètement.

Pendant ce processus, il peut se former dans l'intérieur des fibres musculaires de très fines *granulations graisseuses*, nettement reconnaissables à la couleur noire que leur donne l'acide osmique. Ces granulations, toutes égales entre elles et régulièrement espacées, correspondent peut-être à des disques épais qui avaient subi *in situ* la transformation graisseuse.

Quant aux lésions des noyaux, si les auteurs n'ont jamais observé de figures de division, ils les ont vus toujours manifestement altérés; ils sont boursoufflés, vésiculeux, prennent mal la matière colorante. Ils paraissent subir proportionnellement aux autres parties de la cellule l'influence de l'intoxication.

En résumé, les troubles de la striation, c'est-à-dire, par ordre chronologique, l'état granuleux, la disparition de la striation transversale, puis la fusion des cylindres primitifs, fusion qui donne lieu à l'état homogène, sont les premières lésions appréciables : l'hyperplasme patholo-

gique n'est que le résultat de la résorption par le protoplasma des cylindres contractiles malades. Si le processus ne dépasse pas ce degré, et si l'action n'est pas trop brutale, on ne voit pas d'autres lésions. Il est probable qu'alors la fibre musculaire peut guérir et régénérer sa substance contractile.

La régression pure et simple de la cellule cardiaque peut aboutir au retour à l'état indifférent : l'élément, débarrassé de tous ses cylindres contractiles, devient une cellule fusiforme à noyau vivement coloré, décrite dans les myocardites humaines sous le nom de myoblaste.

Si, au contraire, l'action toxique s'exerce plus brutalement, ou bien si elle est plus prolongée, le protoplasma présente des lésions graves. La vacuolisation et l'exsudation sarcodique sont deux phases du même processus qui consiste dans la diffusion hors de la cellule du plasma musculaire mort. Ce sont là véritablement des lésions en rapport avec la mort de la cellule.

Lésions des vaisseaux. — L'endartère n'est que rarement intéressé. Parfois, cependant, il est épaissi, ou bien les cellules endothéliales sont augmentées de nombre. La tunique externe est assez souvent infiltrée d'une quantité insolite de leucocytes.

La tunique moyenne présente des lésions importantes. Très souvent les fibres lésées sont homogènes, difficiles à distinguer les unes des autres. Dans les cas subaigus on voit se produire des vacuoles qui sont ou bien intra-cellulaires, ou bien et plus souvent extra-cellulaires. Les leucocytes pénètrent alors dans la tunique moyenne, et on peut les y trouver en assez grande abondance. Lorsque la

maladie a été chronique, les fibres lisses artérielles sont vitreuses, très transparentes, elles semblent ne plus contenir de substance contractile.

Très souvent, les vaisseaux capillaires sont dilatés, surtout au milieu des foyers de désintégration.

Plusieurs fois, là où un territoire étendu du myocarde se trouvait atteint de lésions brutales, on constate un épaissement considérable de la paroi des artérioles, des veinules et des capillaires. La paroi ainsi épaissie était tout à fait homogène.

Les hémorragies interstitielles sont fréquentes, surtout dans les points du myocarde les plus altérés. Quelquefois on note des thromboses veineuses.

En résumé, les lésions vasculaires sont constantes; elles paraissent importantes, mais ne semblent pas commander la distribution des lésions musculaires.

Modifications des espaces conjonctifs. — Les fentes de Henle sont fréquemment élargies, distendues par la transsudation séreuse, par l'œdème qui succède vraisemblablement aux troubles de la circulation cardiaque. En même temps que cet œdème des travées conjonctives principales, il est habituel d'observer un resserrement singulier des fentes plus étroites qui séparent les fibres cardiaques dans un même faisceau secondaire.

Beaucoup plus importantes, et nous insistons spécialement sur ce point, est l'*infiltration fibrineuse des espaces conjonctifs*. Cette lésion se rencontre chez les animaux, dans les cas subaigus, lorsque la survie a été de douze à dix-huit jours, dans les points du myocarde où les fibres musculaires et les vaisseaux présentent le maximum de

lésions. La fibrine se montre sous forme de très fines trabécules, faiblement colorables, formant un réseau délicat à mailles étroites et irrégulières. Des leucocytes et des globules rouges sont fréquemment englobés dans ce coagulum. Ordinairement l'exsudat fibrineux se rencontre dans les mêmes points que l'exsudat sarcodique; il est intimement lié aux altérations vasculaires et aux hémorragies.

L'*hyperleucocytose* est la modification la plus importante du milieu vasculo-conjonctif. On distingue une *hyperleucocytose vasculaire* et une *hyperleucocytose interstitielle*.

L'*hyperleucocytose* intra-vasculaire est un phénomène de début, suivant à quelques heures d'intervalle le moment d'inoculation. Les capillaires sanguins contiennent une proportion considérable de leucocytes presque tous mononucléaires, tandis que les interstices conjonctifs n'en renferment qu'un nombre insignifiant, et alors même que les fibres musculaires commencent à être malades.

A un stade un peu plus avancé, les leucocytes apparaissent en grand nombre dans les interstices conjonctifs du myocarde et se répandent partout uniformément.

Puis il se produit des accumulations de leucocytes dans les points où les lésions parenchymateuses sont le plus intenses. Ils sont mononucléaires ou polynucléaires; leur noyau s'étire en longs filaments, et on les voit cheminer, appliqués à la surface des fibres musculaires.

Mais c'est surtout dans les foyers importants de désintégration que les leucocytes abondent. Ces foyers sont constitués par des fibres musculaires très malades, homogènes, vacuolées, en voie d'exsudation sarcodique. Entre

elles s'étendent des flaqes irrégulières de cette matière analogue à de la myosine, infiltrant les espaces conjonctifs, produit de la diffluence du plasma musculaire. Au milieu de ces flaqes sont des capillaires sanguins dilatés, et de très nombreux leucocytes polynucléaires, et surtout mononucléaires. Les leucocytes sont immergés dans l'exsudat musculaire; autour de leur corps cellulaire se trouve une vacuole incolore relativement vaste.

En somme, toutes ces modifications montrent que le tissu conjonctif n'est guère que le théâtre du processus pathologique; car jamais on n'y trouve la moindre hyperplasie conjonctive.

MYOCARDITE DIPHTÉRIQUE EXPÉRIMENTALE CHRONIQUE

MM. Mollard et Regaud ont examiné en outre les cœurs des chiens et des lapins morts après plusieurs intoxications successives, afin de savoir ce que deviennent les lésions aiguës une fois que la maladie est passée. Voici les résultats de leurs recherches.

Lésions de la fibre musculaire. — Les lésions des fibres musculaires sont absolument constantes. On y retrouve les *vacuoles juxtanucléaires*, l'*hyperplasmie*, l'*état granuleux* de la substance contractile, parfois des *blocs homogènes* (dégénérescence cireuse de Zeuker), très fréquemment l'*état grillagé* de la striation, l'*éparpillement des fibrilles contractiles*, d'*importantes modifications des noyaux*, et la *dislocation ou dissociation des cellules musculaires*. Ces altérations aboutissent à la formation de *myoblastes de régression* et à la *disparition des fibres musculaires*.

En un mot, les lésions des fibres musculaires, évoluant lentement à la suite d'intoxications diphtériques chroniques, sont caractérisées par la disparition graduelle de la substance contractile. Les parties non spécialement différenciées de la cellule musculaire persistent jusqu'après la résorption des dernières particules contractiles.

Lésions du tissu conjonctif. — Les lésions du tissu conjonctif n'existaient pas ou étaient très légères chez les chiens; elles étaient, au contraire, constantes chez les lapins. Chez eux on observait : l'*œdème simple*, les *foyers de leucocytose* ou de diapédèse, la *néoformation conjonctive au stade muqueux*, la *néoformation conjonctive au stade téloformatif*, les *plaques de sclérose adulte*.

L'infiltration des espaces conjonctifs par de petites cellules d'aspect leucocytaire, en des territoires très peu étendus, se rencontre dans plusieurs de ces cas chroniques. Ils sont surtout nombreux chez les animaux soumis à des intoxications suffisamment espacées, où parfois alors chaque foyer ressemble à un petit amas microscopique. Les cellules qui constituent ces amas sont petites et extrêmement polymorphes; les unes ont un protoplasma peu abondant, entourant un noyau sphérique fortement coloré, les autres ont un protoplasma abondant. Dans quelques-uns de ces amas, les cellules émettent des prolongements rameux qui paraissent s'anastomoser avec des prolongements analogues de cellules voisines. Quelques-unes ont le noyau allongé, contourné. Dans tous ces amas, les capillaires sanguins sont dilatés et contiennent un excès de leucocytes.

L'origine leucocytaire de ces petites cellules est nette-

ment établie, pour les auteurs, par leurs caractères morphologiques, leur voisinage des capillaires, la coexistence d'une leucocytose intravasculaire et de formes nettement amiboïdes.

Ces petits foyers de diapédèse sont donc le premier stade d'une future néoformation conjonctive.

Il est probable que ces leucocytes, ou quelques-uns d'entre eux se transforment en cellules conjonctives jeunes.

Ces amas de petites cellules représentent donc l'étape embryonnaire de la néoformation conjonctive. On voit alors des territoires étendus, atteignant parfois plusieurs millimètres, dans lesquels, à un faible grossissement, on voit les fibres musculaires très écartées et séparées par des espaces conjonctifs riches en cellules. Dans ces espaces conjonctifs, on rencontre de rares faisceaux connectifs, gonflés, homogènes, moniliformes, qui peuvent même faire défaut, et des cellules fixes.

Ces cellules ont un corps rameux, muni de prolongements multiples qui s'anastomosent avec ceux des cellules voisines dans tous les sens et dans tous les plans, en circonscrivant des lacunes arrondies, communiquant entre elles, remplies par une substance fondamentale homogène.

Les noyaux sont situés dans les confluent protoplasmiques les plus importants. Ils sont peu nombreux relativement à la richesse du treillis protoplasmique. Les prolongements des corps cellulaires sont filiformes ou membraniformes. Ils prennent appui sur les parois des vaisseaux et sur les fibres musculaires. Les capillaires sanguins sont nombreux et dilatés au sein de ce tissu ; ils émettent des pointes d'accroissement. C'est le *stade muqueux* typique du tissu conjonctif.

Dans quelques-uns de ces foyers on voit la substance fondamentale prendre une structure fibrillaire et se colorer par l'hématéine : le tissu conjonctif commence ici à prendre une trame figurée (*stade téloformatif* de Renault). En d'autres points, on trouve des étapes intermédiaires entre les stades muqueux et fibreux adultes.

Les territoires fibreux sont bien limités et beaucoup plus petits que ceux où le tissu conjonctif est à l'état muqueux. Ici le tissu conjonctif est constitué par des cellules fixes peu abondantes et par une substance fondamentale fibrillaire dense. Les fibrilles conjonctives sont groupées en faisceaux, qui sont ordonnés annulairement autour des fibres musculaires.

La richesse de ce tissu en vaisseaux capillaires varie en raison inverse de sa densité. Dans les territoires où la néoformation conjonctive est à un stade intermédiaire entre le tissu muqueux et le tissu fibreux, on rencontre des capillaires sanguins énormes, gorgés de sang. Ces vaisseaux sont souvent directement en contact avec les fibres musculaires, dont ils creusent même parfois la surface plus ou moins profondément. Dans le tissu fibreux dense, les capillaires sont beaucoup plus étroits et moins nombreux; ce qui montre que les vaisseaux sanguins jouent un rôle très important dans la régression des fibres musculaires et dans l'histogenèse du tissu conjonctif pathologique.

Vaisseaux sanguins. — Les auteurs n'ont jamais rencontré de lésion de la tunique adventice, ni du tissu conjonctif lâche périartériel, ni de l'endartère (qui du reste est peu distinct chez les lapins et les chiens). Les

lésions de la tunique moyenne, si tant est qu'elles existent, sont difficiles à apprécier.

Souvent les artérioles présentent une paroi homogène, hyaline ; aspect témoignant d'un gonflement des fibres musculaires lisses qui forment la paroi de ces vaisseaux.

Jamais il n'y avait de rapports entre les territoires à tissu conjonctif néoformé et les artères malades.

MYOCARDITE DIPHTÉRIQUE HUMAINE

Nous avons étudié neuf cœurs diphtériques appartenant à des enfants de seize mois, dix-neuf mois, deux ans, trois ans, trois ans et demi, six ans, sept ans, huit ans et demi, et treize ans.

La maladie a une durée de huit jours, neuf jours, onze jours, quinze jours, seize jours, dix-sept jours (deux fois) et deux cas prolongés : vingt-sept et trente-quatre jours.

Ces deux derniers cas surtout sont importants à cause de la longue durée de la maladie. Tous les deux sont morts par empoisonnement diphtérique et affaiblissement progressif. Parmi les autres, trois sont morts par syncope, les autres par affections broncho-pulmonaires concomitantes.

Enfin nous avons recueilli trois cas de croup streptococcique où, malgré tous les symptômes de la diphtérie, on n'a pu recueillir dans la gorge que des cultures de cocci et de streptocoques. Nous y avons trouvé toutes les lésions de la myocardite diphtérique. Nous n'avons malheureusement pas pu recueillir de cas de myocardite

diphthérique vraie, ayant présenté des symptômes cliniques.

Nous rapprochons de nos observations celles de MM. Mollard et Regaud appartenant à des enfants de quatre ans et demi, cinq ans et demi, neuf ans, neuf ans et demi, douze ans et demi et dix-neuf ans ; et dont la maladie avait duré quatre jours, sept jours (deux fois), huit jours, dix jours et dix-sept jours.

Les lésions que l'on observe dans le myocarde des sujets diphthériques humains sont à peu de chose près les mêmes que l'on trouve chez les animaux intoxiqués. Sans les décrire à nouveau, nous reviendrons sur chacune d'elles, en indiquant autant que possible leur signification et l'interprétation à laquelle nous pensons que l'on doit s'arrêter. Nous passerons en revue successivement les lésions de la fibre musculaire, les lésions des vaisseaux, et les modifications des espaces conjonctifs. Nous ne pouvons malheureusement pas encore apprécier les lésions de l'appareil nerveux du cœur, quelque importantes qu'elles soient vraisemblablement, mais leur étude très difficile est encore complètement à faire.

Lésions macroscopiques du cœur.

Dans les observations que nous avons recueillies il existait presque toujours des altérations macroscopiques légères mais évidentes du myocarde. Un seul cas de MM. Mollard et Regaud fait exception : il s'agit d'un cas à évolution très courte, dans lequel du reste l'examen histologique n'a décelé que des lésions très minimes.

Dans tous les autres nous avons noté un état bigarré particulier du myocarde, qui la plupart du temps n'était nettement visible que sur la coupe des parois ventriculaires. Cet état est constitué par la présence, sur le fond de coloration normale, de taches plus ou moins larges et plus ou moins nombreuses de coloration violacée ou jaune pâle. Plus rarement, nous ne l'avons relevé en effet que dans un seul cas, il y avait aussi des petites ecchymoses sous-endocardiques et sous-péricardiques.

Au point de vue de la consistance, le muscle cardiaque avait le plus souvent conservé une consistance sensiblement normale, plus rarement il était flasque.

Dans un certain nombre de cas, les cavités cardiaques, ventricules gauche et droit, renfermaient de caillots fibrineux adhérents. Mais cette adhérence était due à leur intrication dans les colonnes charnues, car l'endocarde sous-jacent était sain. Il s'agissait donc des caillots agoniques, et non d'une thrombose cardiaque véritable, ayant été par elle-même la cause de la mort.

Sauf un seul cas, où le bord de la valvule mitrale présentait un peu de rougeur, toujours l'endocarde et le péricarde se sont montrés absolument sains.

Nous n'avons jamais non plus constaté à l'examen macroscopique de lésions des artères coronaires.

L'aorte dans un cas présentait à son origine quelques taches jaunes.

Ces lésions sont en somme tout à fait comparables à celles que les auteurs ont constatées chez les animaux soumis à l'intoxication expérimentale par la toxine diphtérique.

Lésions microscopiques

Lésions de la fibre musculaire. — Les lésions de la fibre musculaire sont constantes. Ces lésions se développent très rapidement au cours de diphtéries graves. C'est ainsi que chez un enfant de quatre ans et demi dont la maladie n'a duré que quatre jours, MM. Mollard et Regaud ont noté des lésions, légères, il est vrai, et discrètes, mais néanmoins indubitables, de la fibre cardiaque.

Les premières modifications objectives de la fibre cardiaque paraissent être les altérations de la striation transversale de la substance contractile.

L'état granuleux est la plus fréquente et sans doute la première en date de ces modifications. Cet état déjà observé par HAYEM en 1870 dans les myosites symptomatiques, bien décrit par ROSENBACH en 1877 dans la myocardite diphtérique, appelé « *albuminoïde Kœrnung* » par ROMBERG est l'analogue de *l'état moiré* décrit par M. le professeur Renaut. Il consiste, avons-nous dit, dans un désordre plus ou moins marqué, remplaçant l'ordre de succession régulier des éléments contractiles dans la longueur et la largeur de la fibre. Il paraît résulter de la discordance des cylindres primitifs voisins et d'une succession irrégulière de disques dans un même cylindre. Il est presque constamment observé, parfois sur toutes ou presque toutes les fibres cardiaques, parfois sur un petit nombre.

On le rencontre à toutes les périodes : il existe généralement avec d'autres lésions ; lorsque l'intoxication est intense et la mort rapide, c'est presque la seule lésion.

On peut l'obtenir, du reste, expérimentalement, par la chaleur et les coagulants brusques; comme l'a fait par exemple M. le professeur Renaut, en plongeant brusquement des fibres musculaires striées de la grenouille dans l'eau à $+ 55^{\circ}$.

Il se retrouve dans toutes les myocardites, soit expérimentales, soit observées chez l'homme dans les diverses maladies infectieuses; ROMBERG (1891) l'a noté dans la fièvre typhoïde et la scarlatine. C'est donc la première réaction de la fibre musculaire : en présence de l'agent irritant quel qu'il soit, sa substance contractile se contracte brusquement et subit une demi-coagulation en certains points de son étendue. De là un aspect général trouble de la fibre dû à la coagulation et à l'expression de son protoplasma sous forme de fines gouttelettes, comme ponctuées, dans les intervalles des cylindres primitifs, et au raccourcissement inégal de ceux-ci dans une même tranche de la fibre.

Il s'agit là vraisemblablement d'une altération initiale, légère et en conséquence susceptible de guérir.

Ces grains peuvent-ils subir la transformation graisseuse comme le pensait Hayem ? Nous ne sommes pas en mesure de confirmer cette opinion. Nous ne le croyons cependant pas, puisque dans les cas chroniques il est limité à quelques fibres musculaires prises dans un foyer de diapédèse ou dans un tissu conjonctif néoformé.

Dans un cas de MM. Mollard et Regaud, où le myocarde avait été traité par les réactifs osmiques, ces auteurs ont constaté une dégénérescence graisseuse assez accusée de la fibre musculaire, non pas généralisée, mais parcelaire et disséminée. Dans ce cas les lésions de toute espèce avaient atteint un degré très considérable. Décrite déjà

par ROSENBACH, MOSLER qui lui attribuait le collapsus cardiaque, SCHEMM, LEYDEN, SCAGLIOSI, ROMBERG, le rôle de cette dégénérescence graisseuse a été, pensons-nous, sensiblement exagéré. Malheureusement nous ne sommes pas en mesure de nous prononcer sur son degré de fréquence et d'intensité dans la diphtérie. GALLAVARDIN dans sa thèse sur la *Dégénérescence graisseuse du myocarde* (Lyon, 1900), quoiqu'il ait trouvé une surcharge graisseuse assez considérable dans un cas de diphtérie très toxique, a montré récemment la rareté relative des lésions graisseuses du myocarde dans les infections aiguës d'ordre médical.

La *disparition complète de la striation transversale*, avec conservation relative de la striation longitudinale, s'observe souvent aussi bien chez l'homme que chez les animaux. C'est sans doute un stade plus avancé que l'état granuleux. Les disques épais sont de moins en moins distincts ; ils semblent se gonfler et le cylindre primitif prend une apparence lisse et homogène.

Si l'action vulnérante a été plus lente, on a au contraire une *exagération de la striation transversale*. C'est l'*aspect grillagé* observé déjà par M. REGAUD (1896) dans un muscle strié ordinaire, envahi par un fibrome à évolution rapide. Cet aspect est dû à la disparition ou à l'absence de coloration des disques épais, les disques minces pouvant être d'ailleurs normalement ou anormalement écartés les uns des autres, ce qui donne à la fibre musculaire un aspect quadrillé, une ressemblance avec un réseau, un grillage à mailles carrées régulières.

On admet généralement que les seuls éléments contractiles de la striation sont les disques épais, et que les disques minces jouent le rôle de pièces de charpente. On

peut alors supposer que les premiers sont plus vulnérables que les seconds, et peuvent dans certains cas disparaître seuls. L'état grillagé répond donc à une lésion de la substance contractile beaucoup plus accusée qu'elle ne l'est dans l'état granuleux. Il s'accompagne fatalement tôt ou tard du départ de la myosine des disques épais sous forme de gouttes sarcodiques. Il indique donc la destruction absolue du dispositif contractile, et son aboutissant extrême est *l'éparpillement des cylindres contractiles grillagés* dans le protoplasma des cellules musculaires, ou même dans les espaces conjonctifs ambiants; lésion que l'on observe dans les cas chroniques, et étape plus rapprochée encore de la disparition définitive de la substance contractile.

Dans tous les cœurs diphtériques humains on retrouve l'*atrophie hyperplasmique*, caractérisée comme nous l'avons vu par la diminution absolue ou relative du nombre des cylindres contractiles et l'augmentation du protoplasma. Cette lésion a été vue dans les cœurs d'athéromateux par Cornil et Brault, dans la sclérose cardiaque par Nicolle, et désignée par ces auteurs sous le nom d'exagération de la striation longitudinale. Elle a été nettement décrite par LÉPINE et MOLLARD (1891), à propos d'un cas de myocardite chronique terminé par asystolie, et où elle constituait la lésion à peu près unique. ROMBERG a également signalé « l'augmentation du fuseau protoplasmique central ». M. le professeur RENAUT (1894) a donné à cette lésion le nom d'atrophie hyperplasmique et bien montré ses relations avec le gigantisme nucléaire et la dissociation segmentaire. Enfin, MM. MOLLARD et REGAUD ont adopté le terme plus simple et plus court d'hyperplasmie.

Cet état peut résulter théoriquement soit du gonflement du protoplasma qui écarte les cylindres, soit de la disparition des cylindres eux-mêmes. Les deux causes sont sans doute souvent réunies, mais si on peut contester la possibilité du gonflement simple du protoplasma, la disparition des cylindres contractiles est incontestable : il peut arriver en effet qu'une fibre sectionnée en travers ne contienne plus que cinq ou six petits champs représentant les cylindres primitifs.

De même que l'hyperplasmie se rencontre surtout chez les animaux qui ont eu une survie longue, de même sur des sujets humains, c'est dans les cas chroniques qu'elle est le plus accentuée.

Il importe, du reste, d'être très prudent dans l'appréciation de cette lésion. Il existe en effet à l'état normal, comme MM. Mollard et Regaud l'ont signalé chez le lapin en particulier, une zone étroite où les fibres cardiaques conservent leur aspect embryonnaire. Leurs cylindres primitifs, très peu nombreux, forment une mince écorce périphérique, comme dans les cellules dites de Purkinje. C'est là une cause d'erreur contre laquelle il faut se mettre en garde.

La signification de l'hyperplasmie pathologique est assez délicate à établir. Il est probable que cette lésion peut succéder à l'état granuleux dans quelques cas. Mais on doit surtout la considérer comme une lésion lente et chronique de la fibre, comme un stade intermédiaire entre la phase de destruction de la substance contractile et la *restitutio ad integrum*.

A son degré le plus extrême l'hyperplasmie donne à la fibre cardiaque un aspect particulier, l'état *spongieux*,

déjà signalé par MM. MOLLARD et REGAUD et encore récemment par HOLLWACHS. La fibre musculaire conserve son épaisseur normale, mais les fibrilles primitives sont séparées par des interstices plus ou moins considérables. Sur des coupes transversales, où cet état est surtout visible, on voit dans le centre de la fibre des espaces ovalaires où les fibrilles sont très raréfiées, très faiblement colorées par l'éosine et même disparues complètement ; il ne reste même parfois de la fibre musculaire qu'une sorte de tuyau vide. Les parois de ce tuyau sont formées par une couche de substance musculaire contractile. A un fort grossissement, on peut reconnaître dans ces tuyaux des restes de fibrilles et même quelques noyaux.

Si la striation de la fibre cardiaque disparaît, celle-ci prend alors l'*aspect homogène*. Cette lésion déjà décrite sous le nom de dégénérescence céroïde par ROSENBACH (en 1877) qui comparait la fibre atteinte à un « bâton de cire », appelée « *wachsartige Degeneration* » par ROMBERG (1891), a été reprise et bien étudiée par MM. MOLLARD et REGAUD. Consistant, comme nous l'avons vu, dans la disparition de la structure normale de la substance contractile, frappant les fibres très irrégulièrement, et d'une façon disséminée, elle est précoce, et semble précéder de peu la destruction définitive de la cellule musculaire.

Sa cause est difficile à expliquer. Il ne peut s'agir ici d'une coagulation pure et simple, puisque les agents physiques et chimiques qui coagulent la fibre cardiaque conservent à la substance contractile sa striation. C'est bien plutôt un degré avancé de la disparition de la substance

contractile figurée, disparition dont l'état granuleux et l'abolition de la striation transversale avec ses différentes modalités ne seraient que les premières étapes, et aboutissant à brève échéance à la vacuolisation et à l'exsudation sarcodique.

Les fibres cardiaques présentent également d'une façon à peu près constante des lésions dans leur continuité ; et à ce point de vue encore il y a une identité complète entre le cœur des animaux intoxiqués et le cœur des sujets morts d'une diphtérie. *La visibilité anormale du ciment*, sous forme d'une bande claire assez large interposée entre deux segments de Weissmann, avait déjà été notée par BROWICZ (1893). PRZEWOSKI en faisait une disposition normale ; mais elle manque sur le myocarde sain, et avec MM. MOLLARD et REGAUD il vaut mieux penser qu'elle n'est que le premier degré de la *dissociation segmentaire proprement dite*. Mais cette dissociation poussée au plus haut degré dans certains cas pathologiques, comme l'a montré M. MOLLARD dans sa thèse (*De la myocardite segmentaire essentielle*, Lyon 1889), est toujours très peu marquée dans la myocardite diphtérique soit humaine, soit expérimentale. Nous ne l'avons jamais non plus observée même dans les cas prolongés.

Elle est disposée en foyers la plupart du temps assez limités, au niveau des fibres peu altérées. Les segments de Weissmann, quoique séparés les uns des autres par un espace vide, ont conservé leurs rapports réciproques et n'ont pas subi la dislocation complète.

Cependant, on peut observer la *fragmentation* de la fibre, bien décrite par ŒSTREICH (1894), c'est-à-dire la cassure des cellules musculaires par leur travers entier

ou seulement une portion de leur travers, en dehors des traits scalariformes d'Eberth.

Signalons encore en passant l'*état sinueux* des fibres cardiaques qui ondulent ou décrivent des zigzags. Nous avons retrouvé plusieurs fois chez l'homme cet aspect, vu déjà par MM. Mollard et Regaud chez l'animal ; son mécanisme de production est encore inexpliqué.

Les lésions du cytoplasma se traduisent par la *vacuolisation*, état particulier, caractérisé, comme nous l'avons vu, par la présence, dans l'intérieur de la fibre ou sur ses bords, d'excavations remplies d'une substance ne prenant pas les matières colorantes.

Elle a déjà été notée par plusieurs auteurs. KREHL les a décrites dans des cœurs atteints de maladies valvulaires. Il les considérait comme des lacunes produites par l'extraction de la graisse pendant les préparations histologiques. NICOLLE en a vu dans les scléroses cardiaques et pense que l'état valvulaire n'est autre chose que l'œdème de la fibre cardiaque. ROMBERG croit plutôt que la formation de vacuoles est un stade du processus de prolifération du protoplasma central des cellules musculaires. MM. MOLLARD et REGAUD ont montré qu'il ne s'agit évidemment pas là de boules graisseuses, car les vacuoles ne se colorent jamais par aucun réactif, et en particulier pas par l'acide osmique; elles résultent donc probablement du départ du plasma musculaire et sont en relation intime avec l'exsudation sarcodique.

Enfin M. le professeur RENAUT, dans son rapport au Congrès de Lille en 1899, a bien fait voir les modes successifs de ce qu'il a appelé le *mouvement vacuolaire*, et l'examen histologique de nos cas de diphtérie aigus et

prolongés nous permet de confirmer en tous points ses conclusions. Tout à fait au début, en des myocards simplement touchés par leur fibre musculaire, et alors qu'il n'existe encore que de l'hyperleucocytose vasculaire et interstitielle modérée et diffuse partout, on voit, au sein du protoplasma intercontractile réfringent et faiblement coloré, entre les champs de Conheim flous, des bulles petites, isolées ou réunies en trainées moniliformes. Ces bulles sont inégales, claires et comme soufflées. A l'intérieur elles n'ont aucune granulation; elles renferment de l'eau plus ou moins chargée de sels minéraux, exactement comme les vacuoles des travées protoplasmiques d'une cellule glandulaire séreuse ou mucipare. Seulement elles sont plus grosses. Ce ne sont pas ici des vacuoles dues au départ de boules sarcodiques, car on ne retrouve pas ces boules au pourtour des fibres. Il s'agit d'un mouvement vacuolaire comparable à celui dont les cellules glandulaires sont le siège et complètement d'abord intérieur à la cellule musculaire. Celle-ci, pour modifier la myosine de rebut diffusée dans son protoplasma intercontractile, effectue des actes de sécrétion du type séreux, et promène son liquide vacuolaire dans son écorce contractile.

Ces vacuoles intérieures sont spéciales aux fibres musculaires à striation transversale altérée, mais à cylindres primitifs conservés et restés individualisés. Dans les cas suraigus, quand le poison a été d'emblée trop intense et que les cellules musculaires n'ont pu réagir que pendant un temps très court, on ne trouve qu'un petit nombre de vacuoles intérieures. Elles deviennent nombreuses dans les cas aigus ou subaigus où la défense cellulaire a le temps de se produire.

Quand la fibre musculaire est devenue homogène, quand son dispositif contractile a été complètement détruit, on trouve des vacuoles d'un autre ordre et d'une signification différente.

Elles sont énormes, isolées ou entées les unes sur les autres, formant trou sur les coupes transversales, ou bien excentriques et rejetant sur un côté la substance contractile réduite à un croissant. Souvent même la vacuole paraît extracellulaire; on voit une boule claire, limitée par un contour très fin, prendre naissance dans la fibre elle-même pour se développer ensuite en dehors d'elle. C'est dans les points très malades, ou sur les fibres musculaires fortement atteintes, qu'on trouve ces grandes vacuoles excentriques. Elles paraissent alors en relation intime avec l'exsudation sarcodique résultant du départ en masse du plasma musculaire.

C'est ce dernier phénomène qui répond à l'infiltration de l'ilot par la *substance homogène* de MM. Mollard et Regaud, que nous avons constatée également plusieurs fois sur le cœur de nos sujets diphtériques. C'est le dernier effort de rejet exercé par la cellule vivante. Entre les petites vacuoles intérieures qui ne s'accompagnent d'aucun départ sarcodique et les grandes vacuoles buliformes contemporaines de l'exode du plasma, on trouve tous les intermédiaires, montrant ainsi à toutes les étapes le résultat de la lésion du protoplasma contractile de l'élément cellulaire.

Les *modifications des noyaux musculaires* sont constantes dans tous les cas observés. Vues déjà par les premiers auteurs qui ont étudié la myocardite diphtérique, elles ont été cependant diversement interprétées

par eux. Plusieurs, HAYEM, pour le cœur typique, ROSENBAACH, CERTEL, pour le cœur diphtérique admettent une prolifération nucléaire. Les autres, comme SAVIGNÉ, EHRLICH, suivant en cela ROMBERG à qui est due la meilleure étude sur les modifications des noyaux musculaires dans les myocardites aiguës, n'admettent qu'un processus dégénératif, et n'ont jamais vu dans les cœurs examinés, aucune espèce de processus de prolifération. MM. MOL-LARD et REGAUD dans leur premier travail des *Annales de l'Institut Pasteur* avaient réservé leur opinion à ce sujet. Dans un deuxième mémoire, communiqué au Congrès de Lille de 1899, tout en reconnaissant qu'il faut être très prudent lorsqu'on a affaire à des cœurs d'enfants dont la croissance n'est pas terminée et qui à l'état normal, comme on le sait, présentent un nombre de noyaux musculaires beaucoup plus considérable que chez l'adulte, tendent cependant, à propos du cas d'une jeune fille de dix-neuf ans morte après sept jours de maladie, dont le cœur présentait un nombre considérable de noyaux doubles et même quadruples, à admettre qu'il existe bien réellement dans un certain nombre de cas de myocardite aiguë un certain degré de prolifération des noyaux musculaires.

HOLLWACHS (1899) émet l'opinion que comme le myocarde est incapable de régénération, il ne s'agit pas ici d'une multiplication réelle, mais plutôt d'un rapprochement plus étroit des noyaux dans des fibres malades.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons confirmer entièrement la description donnée par ROMBERG des modifications des noyaux des cellules cardiaques. Les noyaux sont extrêmement polymorphes : certains sont gonflés, vésiculeux,

comme soufflés; d'autres sont allongés; d'autres ratatinés, anguleux, hérissés de pointes, incisés sur leurs bords. Il en est d'énormes, qui mesurent de 25 à 36 μ dans leur plus grande dimension. Nous pouvons également confirmer ici la remarque déjà faite par MM. Mollard et Regaud : c'est que les noyaux énormes et les noyaux multiples se rencontrent surtout dans les parties du myocarde les moins malades, tandis que dans les régions de lésion intense, allant jusqu'à la désintégration, on trouvait avec prédilection, au contraire, des noyaux petits et ratatinés. Nous n'avons, d'autre part, jamais trouvé de figures cinétiques.

Enfin, dans plusieurs de nos cas, où la maladie avait duré plus d'une dizaine de jours, nous avons observé dans différentes régions du myocarde des *foyers de désintégration*. Ces foyers, déjà très bien décrits par ROSENBACH en 1877, considérés par SAVIGNÉ comme la caractéristique de la myocardite dans la diphtérie avec associations microbiennes (tandis que dans la diphtérie toxique pure, il n'y avait pas de lésion en foyer), ces foyers, dis-je, sont représentés par des territoires plus ou moins étendus où les lésions de la fibre musculaire ont atteint leur summum. La cellule cardiaque est devenue homogène et fragmentée; elle n'est plus représentée que par des blocs irréguliers d'une substance dans laquelle toute trace de striation a disparu et dont la nature musculaire n'est plus reconnaissable qu'à sa coloration en rose par l'éosine.

A la surface et dans l'épaisseur de ces masses de substance musculaire, on observe presque toujours une accumulation plus ou moins considérable de noyaux dont la plupart sont évidemment des leucocytes; mais entre le fragment de fibre d'apparence homogène ou vitreuse que

l'on observe fréquemment sur la continuité d'une fibre relativement peu malade et les énormes foyers qui vont jusqu'à atteindre, comme dans un cas de MM. Mollard et Regaud, jusqu'à un centimètre dans le sens de la longueur, on trouve tous les intermédiaires. On peut ainsi suivre le processus de désintégration depuis son début, par une fibre ou un fragment de fibre isolée, au niveau de laquelle les leucocytes commencent à affluer, jusqu'à son maximum, constitué par un large espace où les débris de fibres musculaires mortes sont envahis par des amas pressés de leucocytes.

Lésions des vaisseaux. — Dans la myocardite diphtérique aiguë chez l'homme, de même que chez les animaux, les altérations des vaisseaux du cœur sont très fréquentes, mais non absolument constantes. On sait qu'Hippolyte MARTIN est le premier qui les ait signalées dans les myocardites, et après lui LANDOUZY et SIREDEY, HUGUENIN en faisaient même la lésion primordiale. Sans y attacher autant d'importance, tous les auteurs les ont depuis notées. ROSENBACH, ROMBERG, HESSE surtout, qui les a décrites minutieusement, et elles ont fait l'objet d'une communication spéciale de MM. MOLLARD et REGAUD.

Là encore les lésions observées chez l'homme sont à peu près superposables à celles observées expérimentalement chez les animaux. Elles sont particulièrement accusées dans les cas de diphtérie ayant eu une durée de huit à quinze jours. Dans les cas où la maladie a moins duré, elles manquent totalement, alors que la fibre musculaire cardiaque était déjà lésée.

Elles siègent dans la tunique moyenne des artérioles et

dès petites artères dont elles frappent à la fois l'élément musculaire et l'élément élastique.

Les fibres musculaires lisses présentent une pâleur anormale, elles sont gonflées, ont perdu leur disposition régulière autour du vaisseau. On observe des vacuoles soit dans l'intérieur même des fibres musculaires, soit dans leurs interstices. La tunique moyenne prend alors dans son ensemble un aspect réticulé. D'autres fois celle-ci prend en totalité son aspect homogène et ne présente plus aucun détail de structure.

La tunique élastique est en même temps tuméfiée, granuleuse, parfois on ne la retrouve que sur une partie limitée du contour de l'artère, plus loin elle paraît se fondre en une masse granuleuse et s'efface progressivement. Dans plusieurs cas, elle a complètement disparu.

Lorsque les lésions de la tunique musculaire sont très accusées, on constate aussi la présence dans son intérieur d'un nombre plus ou moins considérable de leucocytes.

Nous n'avons, pas plus que MM. Mollard et Regaud, jamais observé d'endartérite oblitérante; alors que dans un de nos cas, on pouvait en constater nettement au niveau du rein. Dans quelques cas, comme les auteurs l'avaient également noté, nous avons vu des saillies irrégulières de la paroi interne du vaisseau, et faisant relief dans la lumière; elles doivent sans doute provenir du gonflement irrégulier de la tunique moyenne.

Du côté de l'endothélium artériel, on ne constate que de la tuméfaction des cellules endothéliales, la présence de vacuoles soulevant la tunique interne et lui donnant l'aspect d'arcades juxtaposées.

L'adventice présente fréquemment de l'infiltration leucocytaire pure et simple.

Comme l'ont déjà noté la plupart des auteurs, les grosses artères sont les moins atteintes et sont même souvent indemnes.

La lésion des artères dans la myocardite diphtérique consiste donc essentiellement dans une mésartérite. La fibre musculaire lisse des artérioles présente des altérations très comparables à celles de la fibre musculaire cardiaque. Elles sont donc simplement contemporaines et résultent de l'action d'un agent toxique.

Enfin, de même que chez les animaux, nous avons trouvé la dilatation des vaisseaux capillaires, surtout au niveau des foyers de désintégration, ainsi que la présence d'hémorragies interstitielles et de plusieurs thromboses veineuses.

Modifications des espaces conjonctifs. — Ici encore se retrouve l'identité complète entre les modifications du tissu conjonctif dans les observations expérimentales et les observations humaines, avec cependant quelques particularités nouvelles que nous ont présentées deux cas ayant duré respectivement vingt-sept et trente-quatre jours.

Dans les myocardites aiguës nous avons trouvé fréquemment les fentes de Henle élargies, distendues par la transsudation séreuse, par l'œdème qui succède vraisemblablement aux troubles de la circulation cardiaque. En même temps que cet œdème des travées conjonctives principales, on observe souvent un *resserrement* particulier des fentes plus étroites qui séparent les fibres cardiaques dans un même faisceau secondaire.

Dans les cas subaigus, d'une durée de quinze jours en moyenne, nous avons retrouvé *l'infiltration fibrineuse des espaces conjonctifs* signalée la première fois par MM. MOLLARD et REGAUD dans leurs observations expérimentales. La fibrine se montre sous la forme de très fines trabécules, faiblement colorables, formant un réseau délicat à mailles étroites et irrégulières. Des leucocytes et des globules rouges sont fréquemment englobés dans ce coagulum. Cette infiltration fibrineuse est nettement en rapport avec les lésions vasculaires et les hémorragies. Dans quelques cas, quoique la méthode de Weigert ne nous ait donné que des résultats négatifs, nous avons pu voir un réseau fibrineux net à côté d'un vaisseau, dans la lumière duquel se trouvait un réseau absolument semblable.

De plus, dans quelques-uns de ces cas, contrairement à ce que les auteurs ont observé chez les animaux où ils n'ont jamais vu d'hyperplasie conjonctive, nous avons pu voir un commencement de prolifération conjonctive formant un réseau fin et délicat de fibrilles entourant par places les fibres musculaires, et contenant dans ses mailles des leucocytes plus ou moins nombreux. Des cellules conjonctives, très reconnaissables, tenaient nettement sous leur dépendance ce réseau, qui n'est nullement comparable au réseau de fibrine signalé plus haut, et qui ne se colore du reste pas par la méthode de Weigert. Il est formé par les anastomoses des cellules conjonctives entre elles, c'est *le stade muqueux* du tissu conjonctif.

Enfin dans ces deux cas de diphtérie prolongée, le tissu conjonctif est nettement à *l'état téloformatif*, se trouve partout avec des cellules fixes très nombreuses,

des capillaires dilatés et de nombreux leucocytes. Ces territoires fibreux sont *diffus*, répandus dans toute l'étendue des coupes, dans tous les interstices des fibres musculaires, se retrouvent aussi bien sur le ventricule droit que sur le ventricule gauche et la paroi inter-ventriculaire.

L'*hyperleucocytose* est toujours très abondante. Signalée déjà par GABRITCHEWSKY (1897), dans la myocardite expérimentale, elle n'est au début dans les cas suraigus qu'intravasculaire, alors même que les fibres musculaires sont déjà malades. Puis, à un stade plus avancé, les leucocytes apparaissent en plus grand nombre dans les interstices conjonctifs et se répandent partout uniformément; c'est l'*hyperleucocytose interstitielle diffuse*.

C'est surtout dans les foyers importants de désintégration que les leucocytes abondent. Ceux-ci, composés exclusivement de débris musculaires et de leucocytes, apparaissent donc comme de véritables foyers de phagocytose. Dans ces foyers, les leucocytes appartiennent surtout au type mononucléaire. Mais beaucoup d'entre eux sont eux-mêmes en voie de destruction. Leur noyau est vésiculeux, pâle, homogène. Il se fait donc à ce niveau une vraie *leucocytolyse*.

A côté des leucocytes on rencontre dans les espaces conjonctifs des éléments cellulaires beaucoup plus volumineux, formés d'un protoplasme abondant, et qui revêtent des formes très variées: ils sont arrondis, ovoïdes, fusiformes, polygonaux. Ils renferment la plupart du temps un noyau unique, régulièrement arrondi, mais parfois cependant ce noyau affecte une forme rappelant exactement celle du noyau des leucocytes polynucléaires,

en forme de boudin ou multilobé. Leur protoplasma est homogène ou légèrement granuleux, coloré en rose par l'éosine, soit légèrement, soit assez fortement; il prend alors une teinte tout à fait analogue à celle de la substance contractile des cellules musculaires. Il n'y a jamais trace de striation.

Ces éléments ne sont autre chose que les *myoblastes* des auteurs.

BËTTCHER, WALDEYER, HAYEM et HUGUENIN en faisaient des éléments musculaires jeunes, chargés de régénérer la fibre cardiaque détruite.

ROMBERG y voyait des éléments venus des cellules conjonctives ou lymphatiques.

RABOT et PHILIPPE avec SAVIGNÉ regardent leur origine musculaire comme certaine, mais n'en font, avec BARD, que des débris de muscle, en train de se dégénérer.

MM. MOLLARD et REGAUD leur reconnaissent deux origines. Ayant constaté quelques-uns de ces éléments à l'intérieur même des vaisseaux sanguins, ils font de ceux-ci de gros leucocytes macrophages.

Mais il est certain que quelques-uns de ces éléments représentent également des formes dégénératives des cellules musculaires cardiaques : une cellule musculaire devenue homogène, réduite de volume par la fragmentation et formée de son noyau offre la plus grande ressemblance avec certains des éléments ainsi décrits.

Dans un certain nombre de cas, nous avons observé des groupes de fibres musculaires devenues fusiformes, avec un noyau allongé dans le sens de l'axe, à protoplasma homogène, bref ayant l'apparence de fibres musculaires lisses. Il s'agit là vraisemblablement d'un mode spécial

de régression de la fibre musculaire cardiaque. Ce fait, quoique non signalé expressément, avait été observé déjà dans un cœur de chien soumis à l'intoxication expérimentale.

Considérations générales. — Il ressort du tableau que nous venons d'exposer que, aussi bien chez les animaux que chez l'homme, la toxine diphtérique détermine des lésions plus ou moins marquées du myocarde. Ces lésions sont constantes quoique variées. Mais ce qui est uniforme, c'est leur siège dans la fibre musculaire cardiaque. Ces altérations parenchymateuses sont souvent les seules que l'on constate ; elles sont toujours les premières en date, elles apparaissent bien avant toute modification du milieu conjonctif, elles restent jusqu'à la fin prédominantes.

Il est en effet maintenant facile de reconstituer la succession des lésions. Comme l'a montré le professeur Renaut, il y a tout d'abord une *atteinte de début*. Celle-ci porte d'emblée sur la cellule musculaire cardiaque, et donne l'état granuleux, ou l'état moiré de la fibre qui peut rester comme unique lésion. Portée à son maximum, elle aboutit à la disparition complète de la striation transversale avec conservation de la striation longitudinale. Un pas de plus dans la lésion d'atteinte et nous avons alors la disparition complète de toute striation : l'état homogène de la fibre cardiaque, indiquant son atteinte mortelle et aboutissant à l'exsudation sarcodique. Ceci a lieu si l'action du poison est rapide. Si elle est lente, elle semble alors ne porter que sur la striation longitudinale, et donne lieu à l'état grillagé.

En même temps que la fibre musculaire striée est

atteinte, le poison diphtérique produit son action sur la musculature lisse des artères de distribution, et des artérioles qui, véhiculant la toxine, sont touchées au passage. Ces deux sortes de lésions sont donc contemporaines, mais sans être subordonnées l'une à l'autre, et elles apparaissent dans un même myocarde qui jusque-là n'a donné aucun signe histologique de réaction défensive de son tissu conjonctif.

Puis l'action de la toxine continuant, les lésions s'affirment en îlots et s'y localisent : ce sont les îlots de désintégration.

En même temps la majorité des cellules cardiaques luttera pour remanier son dispositif contractile, effectuant des remaniements moléculaires, donnant lieu au mouvement vacuolaire. Au début ce ne sont que les petites vacuoles intérieures, plus tard ce seront les grandes vacuoles excentriques, indiquant le départ en masse du plasma musculaire et aboutissant à l'infiltration de substance homogène. Là également la première lésion indique la défense de la cellule, les dernières indiquent sa défaite et sa mort.

Si l'intoxication est lente, au lieu de la réaction tumultueuse de la cellule, indiquée par le mouvement vacuolaire, on a l'hyperplasme, indice d'une réaction lente et ménagée, mais laquelle aboutit alors à la visibilité anormale des traits scalariformes, à la fragmentation et en tout dernier lieu à la dissociation segmentaire.

D'un autre côté les vaisseaux ont été eux aussi touchés dans leur musculature : il en résulte forcément quelques troubles vasculaires banaux, amenant l'œdème séreux du début ; plus tard les lésions de la tunique moyenne, la

disparition de la tunique élastique, du côté des veines les thromboses veineuses doivent amener nécessairement des troubles circulatoires, qui, peut-être, retentissent sur la striation de la fibre musculaire, et peut-être sur le tissu conjonctif. Mais tout n'est encore qu'hypothétique.

Le tissu conjonctif, lui, n'est, comme l'ont dit MM. Mollard et Regaud, que le théâtre du processus pathologique. Nous ne voulons pas dire par là qu'il reste absolument intact, pendant la première période de la maladie.

La leucocytose, souvent énorme, les exsudations fibrineuses, sarcodiques, les hémorragies interstitielles, l'œdème, l'influence de la toxine elle-même déterminent certainement des altérations du tissu conjonctif, mais il est certain que pendant les quinze premiers jours au moins on ne découvre, par l'examen le plus minutieux, aucune prolifération des éléments de ce tissu. On n'en découvre pas davantage soit chez des animaux qui ont survécu à des intoxications répétées et qui présentent des altérations parenchymateuses manifestes, soit même dans certains cas de myocardite diphtérique humaine, évoluant pendant la convalescence de la maladie, avec une symptomatologie bien tranchée (Obs. 3). Mais en établissant ce fait, MM. Mollard et Regaud se sont bien gardés de soutenir que *la prolifération conjonctive faisait toujours défaut* dans la myocardite diphtéritique de l'homme. Cette prolifération conjonctive avait été affirmée par des auteurs d'une autorité incontestable et, d'autre part, l'expérimentation montrait qu'elle apparaissait à un moment donné sous une double forme: *forme nodulaire*, sclérose cicatricielle, destinée à combler les foyers de désintégration, mais

aussi *forme diffuse* sans relation évidente avec les lésions parenchymateuses, et du reste, d'origine jusqu'à maintenant indéterminée.

L'étude de nouveaux cas nous a permis de constater chez l'homme même, de la façon la plus précise, et à une période relativement précoce de la maladie (3^e et 4^e semaine) l'existence de cette sclérose diffuse au stade muqueux et téloformatif, et exactement superposable à celle observée chez les animaux. Par là même s'expliquent les divergences entre les auteurs, et les discussions interminables sur la nature parenchymateuse ou interstitielle de la myocardite diphtérique.

Cette myocardite n'est ni parenchymateuse, ni interstitielle ; elle est l'une et l'autre, suivant les périodes de la maladie ; il est certain que les lésions sont purement parenchymateuses au début ; il est certain que la sclérose est en partie cicatricielle ; il est certain enfin qu'à partir d'un certain moment, le tissu conjonctif dans son ensemble se met à proliférer d'une façon diffuse. Voilà les faits ; pour expliquer le dernier, les données anatomo-pathologiques que nous avons pu recueillir sont malheureusement insuffisantes. Il nous est impossible de dire si cette sclérose diffuse est secondaire aux altérations des fibres musculaires, ou aux lésions vasculaires ; ou si au contraire elle évolue pour son propre compte, provoquée par la même cause que les autres lésions du myocarde. A ce point de vue HOLLWACHS a émis une idée qui, pour n'être qu'une explication par comparaison, n'en présente pas moins un certain intérêt. La toxine est la cause initiale des lésions du myocarde en général, mais les lésions ainsi mises en train continuent à évoluer, une fois

que la diphtérie a pris fin, que la convalescence est établie et que la toxine a disparu ; le processus devient alors indépendant de sa cause première, il n'est plus en rapport avec l'action prolongée d'un poison qui n'existe plus. De même dans le tabès, c'est bien la syphilis qui a déterminé et mis en train les premières lésions de la moelle ; mais les progrès et la systématisation de cette lésion ne sont plus en rapport ultérieurement avec l'action du poison spécifique ; on n'a plus affaire à une affection syphilitique mais à une affection parasyphilitique, c'est-à-dire développée à la faveur de la syphilis.

Nous croyons maintenant avoir atteint le but que nous nous proposons au commencement de ce travail. Il est bien démontré que les lésions myocardiques sont exactement les mêmes dans la diphtérie expérimentale et dans la diphtérie humaine. On peut donc conclure hardiment que c'est la toxine et non le microbe lui-même qui est l'agent pathogène. Sur un point seulement, l'anatomie pathologique humaine est incomplète.

Dans nos cas nous n'avons pas retrouvé de sclérose en foyers, mais nous y avons retrouvé plusieurs fois les foyers de désintégration. On peut presque affirmer avec certitude que cette lacune est due purement et simplement à l'évolution rapide de la maladie dans toutes nos observations. Ces foyers de sclérose adulte n'ayant pas eu le temps de se constituer, l'analogie est trop complète pour toutes les autres lésions, pour qu'elle n'existe pas aussi pour celles-ci entre la clinique et l'expérimentation.

Lésions du système nerveux. — Il est extrêmement difficile avec les méthodes usuelles de rechercher les lé-

sions du système nerveux cardiaque. Aussi les opinions des auteurs sont-elles contradictoires :

ROMBERG a bien déjà signalé une infiltration de la gaine des troncs nerveux et des ganglions du cœur par des cellules rondes. D'autres, P. MEYER (1881), VINOGRADOFF (1886), VINCENT (1894), VÉRONÈSE (1892), ont affirmé avoir constaté des lésions excessivement intenses du plexus cardiaque. La plupart, LEYDEN, HESSE, HUGUENIN, UNRUH, HOCHLAUS, SCAGLIOSI, SCHAMSCHIN, n'ont rien trouvé d'anormal dans les nerfs cardiaques. Il est extrêmement probable qu'avec des méthodes perfectionnées, on les trouverait altérés, mais ce chapitre de la myocardite diphtérique est encore complètement à faire.

Lésions du péricarde et de l'endocarde. — Il nous reste pour être complet à dire quelques mots sur les lésions du péricarde et de l'endocarde trouvées dans la diphtérie.

ROMBERG est le premier qui ait signalé des lésions du péricarde. Les lésions macroscopiques y sont extrêmement rares. Microscopiquement, presque constamment on trouve de l'infiltration du tissu conjonctif du péricarde viscéral par de petites cellules rondes, situées sous le tissu conjonctif lâche à la limite du muscle au-dessous du feuillet fibreux. Ces infiltrations sont parfois extrêmement étendues.

Hesse a constaté l'infiltration des cellules rondes autour des vaisseaux.

Nous-même, après MM. MOLLARD et REGAUD, avons retrouvé souvent dans le péricarde viscéral une trainée de leucocytes, parfois extrêmement nombreux. De même au

point de vue macroscopique, nous avons noté dans un cas des hémorragies sous-péricardiques en assez grande abondance sur le trajet des vaisseaux cardiaques.

Les lésions de l'endocarde sont encore moins accusées et plus rares (contrairement à ce qui se passe dans la scarlatine). MEYER, BOUCHUT (1872), EBERTH, HOWARD, LABADIE-LAGRAVE ont cité des cas d'endocardite valvulaire dans la diphtérie. BRIDGER JOHN en a constaté 101 cas sur 3.000 diphtéries. Quelques auteurs cependant, LEYDEN entre autres, l'ont niée. ROMBERG a trouvé quelquefois à la surface un dépôt de fibrine infiltrée de nombreux leucocytes. Cette infiltration débute, comme nous avons pu le constater quelquefois, dans les espaces qui séparent les fibres musculaires les plus superficielles.

Ces lésions de l'endocarde et du péricarde sont peu importantes. Elles sont le plus souvent microscopiques et montrent simplement la réaction des séreuses après l'action prolongée de la toxine sur la cellule cardiaque.

PATHOGÉNIE

Comme pour toutes les autres myocardites l'agent pathogène de la myocardite diphtérique est celui de la maladie infectieuse primitive ou plutôt sa toxine. LÆFFLER, ROUX et YERSIN avaient déjà démontré que le bacille spécifique reste toujours localisé dans les fausses membranes et qu'il est absent ou très rare dans les organes des malades morts de diphtérie. Tous les auteurs ayant reproduit expérimentalement chez les animaux des myocardites diphtériques, WELCH et FLEXNER, CHARRIN, HESSE, COMBA, MOLLARD et REGAUD, observent les mêmes lésions parenchymateuses en injectant sous la peau ou dans les veines soit des solutions microbiennes, soit des toxines pures. Les associations microbiennes streptococciques et staphylococciques n'interviennent que par des lésions interstitielles secondaires comme dans les cas où l'on note des abcès du cœur.

D'autre part FROSH (1893), KUTSCHER (1894), ont trouvé le bacille diphtérique associé à des streptocoques dans le sang et dans les organes internes, en faisant des cultures avec des lamelles minces de chaque organe déposées sur

agar-agar. Par la même méthode BARBIER, RICHARDIÈRE, TOLLEMER dont les observations sont rapportées dans la thèse de COCURAT (1899) ont trouvé le bacille diphtérique dans le sang du cœur, dans les ganglions, dans les organes internes et jusque dans le bulbe et la protubérance.

Enfin CUOGHI CONSTANTINI (1898), METIN (1898) ont montré par des expériences sur les lapins et les cobayes, que l'inoculation du bacille diphtérique pur ne donne jamais de septicémie diphtérique, tandis que l'inoculation avec du Lœffler, du streptocoque et du staphylocoque a permis de constater la présence du bacille diphtérique dans tous les organes.

Dans le cœur de nos malades morts de diphtérie, nous avons recherché souvent la présence du bacille diphtérique; mais de même que pour ROSEMBERG, LEYDEN, toutes nos recherches ont été négatives.

Nous ne nous arrêterons pas à la théorie de LIEBERMEISTER d'après laquelle l'hyperthermie suffirait à elle seule à produire des lésions de la myocardite aiguë.

Il faut, au contraire, tenir compte de l'influence du système nerveux dans la pathogénie des lésions. Il n'y a aucun doute à ce sujet, mais on ne peut l'affirmer catégoriquement. En tout cas, les expériences récentes de MM. MOLLARD et REGAUD démontrent que le nerf pneumogastrique ne peut pas être considéré, ainsi qu'on l'a cru, comme le nerf trophique du cœur, et que cette action réside avec beaucoup plus de vraisemblance dans le plexus cardiaque lui-même. Or les lésions de ce plexus, au cours des myocardites aiguës, sont encore à peu près totalement inconnues.

Le processus pathogénique de la myocardite diphté-

rique n'en est pas moins assez bien connu. Le microbe, la toxine, le poison exogène ou endogène, apporté au cœur par la voie sanguine, attaque simultanément les éléments constitutifs du myocarde. C'est la cellule musculaire, élément plus différencié que les autres, qui souffre le plus, étant moins armé pour se défendre. Les vaisseaux sont aussi lésés, mais il n'y a pas de rapport rigoureux entre les troubles circulatoires et les lésions de la cellule myocardique. Les lésions artérielles sont en effet contingentes et le plus souvent tardives. Plus éloignées encore du début de la maladie sont les altérations propres du tissu conjonctif qui semblent n'avoir d'autre raison d'être que la réparation plus ou moins parfaite de lésions préexistantes.

L'appareil nerveux doit certainement prendre sa part à la souffrance générale, mais nous ne savons pas encore exactement comment il y participe : c'est une lacune que les travaux ultérieurs devront combler.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous manquons de statistiques précises au sujet de la fréquence de la myocardite aiguë dans la diphtérie humaine. MM. RABOT et PHILIPPE la considèrent comme rare, mais nous savons que ces auteurs ne donnent le nom de myocardite qu'aux lésions interstitielles du myocarde.

Dans nos observations personnelles le microscope a toujours démontré l'existence de lésions plus ou moins accentuées du muscle cardiaque, même dans les cas où les signes cliniques de myocardite faisaient presque absolument défaut et où la mort était arrivée à la suite d'autres complications. De même, dans leurs recherches expérimentales MM. MOLLARD et REGAUD ont toujours constaté des lésions du myocarde chez les animaux intoxiqués par le poison diphtérique.

Cela nous amène à supposer que dans les cas de diphtérie grave la toxine agit toujours sur le muscle cardiaque en provoquant des lésions plus ou moins accentuées et qui peuvent évoluer de différentes manières suivant les circonstances.

Nos observations personnelles se rapportent à neuf cas de diphtérie terminés par la mort du huitième au trente-

quatrième jour de la maladie. Nous y voyons des cas de diphtérie toxique pure, de diphtérie à associations microbiennes diverses, avec des complications du côté du poumon et du rein et enfin deux cas de croup streptococcique et staphylococcique sans bacille de LOEFFLER. Dans la plupart de ces cas la myocardite évoluait insidieusement, sans signes cliniques bien appréciables; tout au plus a-t-on noté un peu de tachycardie, de la faiblesse du pouls, quelques intermittences, l'affaiblissement de la tension artérielle, une grande pâleur de la face. Le tableau clinique de la maladie était représenté par d'autres symptômes plus bruyants : de la broncho-pneumonie, de la néphrite aiguë, et de l'intoxication générale de l'organisme.

Ce sont ces complications accessoires qui ont amené la mort dans la plupart de nos cas. Dans d'autres les malades sont morts soit avec l'ensemble symptomatique du collapsus cardiaque, soit par syncope, sans que l'attention ait été attirée d'une façon particulière du côté du cœur.

Quand les malades ne sont pas emportés par une complication quelconque ni par une mort subite, les lésions du myocarde évoluent de deux façons différentes. Ou bien elles rétrocedent et guérissent; dans ce dernier cas, suivant le degré de l'intensité et de l'étendue des lésions, le processus de réparation peut ne pas aboutir à la restitution complète du muscle et il est probable qu'il reste des cicatrices en foyers ou même une sclérose diffuse, permettant quelquefois une survie plus ou moins prolongée. Ou bien, si l'action du virus diphtérique a été d'emblée très forte, l'inflammation poursuit son cours, amenant des lésions de plus en plus graves. Alors les signes cliniques de la myocardite deviennent plus nets, se déga-

geant des symptômes concomitants de la maladie générale qui marche vers la guérison.

Tous les auteurs sont d'accord sur ce point que les troubles cardiaques de la diphtérie n'apparaissent nettement qu'à la fin de la période d'état ou même en pleine période de convalescence. Souvent, à l'occasion du premier mouvement, le malade est pris d'une syncope qui dévoile l'affection restée jusque-là silencieuse. Le malade devient d'une pâleur spéciale, cadavérique et il éprouve une faiblesse extrême, si marquée qu'il reste dans l'immobilité la plus complète dans le décubitus dorsal.

Rabot et Philippe ont noté quelques troubles digestifs bizarres : vomissements, coliques sourdes, diarrhée plus ou moins abondante.

On constate du côté du cœur ou bien une courte période d'excitation avec les battements du cœur rapides, le pouls fort et tendu ; ou bien l'asthénie cardiaque se montre d'emblée.

Le cœur altéré dans sa musculature se laisse distendre plus ou moins. On note l'augmentation de la matité précordiale en même temps que l'abaissement de la pointe dans le cinquième ou sixième espace intercostal et assez souvent une déviation vers l'aisselle gauche. Le soulèvement de la pointe donne à la main une sensation d'ondulation vague plutôt que d'un choc. A l'auscultation on entend l'affaiblissement des bruits du cœur qui deviennent sourds, mal frappés, et le premier bruit peut même disparaître complètement d'abord à la base, où il ne fait que se propager, puis à la pointe qui est son lieu de production normale. On a signalé dans quelques cas la disparition du deuxième bruit en rapport avec l'hypo-

tension artérielle. Quelquefois on note un souffle systolique ; il indique pour les uns une insuffisance fonctionnelle produite par la dilatation des ventricules ou la parésie des muscles papillaires frappés au même titre que le myocarde ; pour d'autres il s'agit d'un souffle extracardiaque. Le cœur est profondément troublé dans son rythme. On note le plus souvent l'arythmie, des faux pas, des intermittences vraies, perçues à la fois au cœur et au pouls, ou fausses, notées seulement sur le pouls. Le rythme peut prendre aussi le caractère d'un bruit de galop diastolique par suite de la dilatation ventriculaire et de l'altération du muscle cardiaque. Quelquefois on note des arythmies rythmées, analogues à celles que l'on voit dans l'intoxication digitale. Enfin, il faut signaler le rythme fœtal, ou embryocardie, caractérisé par l'identité du premier et du deuxième bruit et par l'égalité du petit et du grand silence avec accélération des battements cardiaques.

Le pouls présente des caractères en rapport avec les troubles cardiaques. Le plus souvent il est augmenté de fréquence, mais faible, inégal, irrégulier ou intermittent.

D'autres fois il présente nettement un rythme digitalique ; plus rarement un ralentissement très marqué.

Même arrivée à cette période, l'affection cardiaque peut guérir. Mais si elle s'aggrave on observe une véritable asystolie aiguë. Le cœur se dilate, les urines redeviennent albumineuses, l'œdème apparaît aux malléoles et à la région pré-tibiale, parfois même il survient une anasarque généralisée avec ascite et hydrothorax. La mort arrive par affaiblissement progressif ou par syncope.

Telle est la symptomatologie de la myocardite aiguë

observée au cours de la diphtérie. Il s'agit là du tableau classique auquel nous n'avons rien à ajouter, car nous n'avons pu nous livrer à l'observation clinique minutieuse. La plupart des malades qui nous ont fourni nos observations étaient des enfants très jeunes, difficiles à examiner, soit par le fait de leur âge même, soit par le fait des complications telles que la broncho-pneumonie ou le croup qui rendait l'examen du cœur à peu près impraticable. Dans quelques cas nous avons eu affaire à des jeunes gens, l'observation clinique ne nous a pas permis de découvrir rien qui s'écartât de la description classique des auteurs.

Toutefois nous voulons insister sur deux faits qui présentent un intérêt considérable, soit au point de vue de la définition même de la myocardite diphtérique, soit au point de vue de la pathogénie d'un des signes cardinaux de cette affection et des myocardites en général.

Dans le plus grand nombre de nos observations, les signes cliniques sont en somme assez effacés. Faut-il conclure de là, suivant la conception de MM. RABOT et PHILIPPE, que nous avons eu affaire dans la plupart des cas non pas à de véritables myocardites, mais à des lésions exclusivement parenchymateuses dégénératives qui n'ont pas d'histoire propre. Cette interprétation paraît difficile à soutenir. D'une part, il est assez naturel que chez des malades en proie à une dyspnée intense, soit par sténose laryngée, soit par bronchite ou broncho-pneumonie pseudomembraneuse, soit par intoxication urémique, les signes cardiaques soient plus ou moins masqués. Mais on ne peut pas conclure de là que la myocardite n'existe pas. Il est très naturel aussi, lorsque la myocardite continue

à évoluer pendant la convalescence, lorsque la diphtérie est éteinte, et que tous les organes autres que le cœur sont normaux, il est très naturel, disons-nous, que la myocardite, constituant alors une affection locale, se traduise par une symptomatologie très nette.

Mais nous ne voulons pas nous en tenir au raisonnement, et nous pouvons précisément citer un fait qui vient à l'encontre de la théorie de MM. RABOT et PHILIPPE, tout au moins dans ce qu'elle a d'absolu. On sait que pour ces auteurs la myocardite interstitielle seule mérite le nom de myocardite au point de vue anatomo-pathologique, et seule elle a une symptomatologie nette et définie. Or l'une de nos observations (Obs. 2, personnelle) les plus remarquables est celle d'un enfant qui après guérison de la diphtérie continua à présenter de l'anurie et des œdèmes très étendus, et chez lequel, à l'examen histologique, avec des lésions de néphrite très accusées, on découvrit une myocardite constituée par des lésions parenchymateuses considérables et par des lésions interstitielles consistant non pas seulement en infiltration embryonnaire, ni en une prolifération légère des cellules connectives, mais en une véritable sclérose diffuse avec des faisceaux conjonctifs adultes occupant presque tous les interstices du myocarde. Si un cas a dû se traduire par des symptômes cardiaques accusés, c'est bien celui-là, et cependant l'observation clinique est presque muette sur les troubles cardiaques, non pas qu'ils n'aient pas été recherchés, mais parce qu'en réalité ils faisaient défaut. Le cœur est resté régulier jusqu'à la fin, il n'y a même pas eu de tachycardie notable, et la mort est arrivée par affaiblissement progressif.

Nous pouvons citer à peu près la contre-partie de ce fait : dans une des observations de MM. MOLLARD et REGAUD (Obs. 5), il s'agit encore d'une myocardite évoluant pendant la convalescence.

Ici les symptômes cardiaques sont suffisamment saillants pour attirer l'attention, et pour faire porter le diagnostic du vivant du malade qui du reste meurt par le cœur. Or, en ce cas, l'examen histologique montre des lésions parenchymateuses énormes, de vastes foyers de désintégration, mais il n'y a pas trace de prolifération du tissu conjonctif.

Nous pouvons conclure de ces faits que la distinction clinique établie par MM. RABOT et PHILIPPE entre les lésions parenchymateuses et la myocardite interstitielle n'a qu'une valeur tout à fait relative.

La différence réelle qui existe dans un grand nombre de cas vient purement et simplement de ce que l'hyperplasie conjonctive ne se produit précisément que plusieurs semaines après le début de la maladie, à un moment où l'affection cardiaque a pu devenir une affection locale. Il y a là une coïncidence fréquente, mais non une relation de cause à effet.

Le seconde remarque qui peut être tirée de nos observations est relative au mécanisme de l'irrégularité du cœur. Cette irrégularité a été attribuée par les uns à la lésion de la fibre musculaire elle-même, car on a admis jusqu'à maintenant que c'était le muscle cardiaque lui-même qui réglait son rythme, indépendamment du système nerveux.

D'autres ont attribué l'arythmie à la prolifération du tissu interstitiel, sans préciser du reste davantage. Aucune

de ces théories ne résiste aux faits expérimentaux et cliniques.

MM. MOLLARD et REGAUD n'ont jamais observé l'arythmie, bien qu'ils l'aient cherchée souvent, chez les animaux qui présentaient d'énormes lésions de la fibre musculaire ; et si nous examinons nos observations, dans lesquelles il y a toujours des lésions-myocardiques tantôt purement parenchymateuses, tantôt à la fois parenchymateuses et interstitielles, nous voyons que l'arythmie fait assez souvent défaut, dans l'un et l'autre cas.

Il est donc vraisemblable que ce symptôme ne dépend ni de la lésion de la fibre cardiaque, ni de celle du tissu conjonctif interstitiel, et que par conséquent elle est en rapport plutôt avec les altérations du plexus nerveux cardiaque ; seulement il ne s'agit là que d'une probabilité et il nous manque même un commencement de preuve pour l'affirmer, étant donné que les lésions nerveuses au cours des myocardites sont à peu près entièrement inconnues.

TRAITEMENT. — Nous ne dirons que quelques mots sur le traitement de la myocardite aiguë diphtérique. Le traitement est d'abord celui de la diphtérie locale, la myocardite étant la conséquence d'une infection et d'une toxémie.

La révulsion locale, très efficace dans l'endocardite et la péricardite, est inutile dans la myocardite. Les médications toniques du cœur trouvent ici leur indication. La digitale ne sera donnée qu'avec réserve et surveillance, un cœur faible et dilaté pouvant être ralenti par ce médicament sans obéir à son action tonique. Il est préfé-

nable de recourir aux injections sous-cutanées de caféine ou de spartéine si la caféine détermine une excitation trop vive du cœur. En cas de collapsus cardiaque on aura recours aux injections d'éther sulfurique, d'huile camphrée, de strychnine. L'ergot de seigle est quelquefois employé pour relever la tension artérielle, grâce à son action sur les vaisseaux. Les injections de sérum artificiel agissent fort bien pour relever la tension sanguine et faciliter la dépuratîon rénale. Le repos absolu et le régime approprié doivent être sévèrement observés.

Il faut se garder surtout de désespérer, car même dans les cas les plus graves on peut obtenir la guérison par une médication énergique.

OBSERVATIONS DE MM. MOLLARD ET REGAUD

OBSERVATION I

*Diphthérie. — Croup. — Bacilles de Loeffler et cocci. —
Durée de la maladie : dix jours. — Mort.*

B... Eugène, cinq ans et demi, entre à la Charité, service de M. Rabot, le 2 avril 1897.

Santé antérieure délicate. Rougeole en décembre 1896.

L'affection actuelle date de quatre jours. La contagion est inconnue. Le quatrième jour de sa maladie l'enfant prend trois accès de suffocation. Il arrive à l'hôpital cyanosé, hypothermique (température 36°8). On lui fait immédiatement un tubage et une injection de sérum antidiphthérique. Demi-heure après le tube est rejeté avec deux fausses membranes assez volumineuses. Le malade est soulagé et on n'est pas obligé de lui remettre le tube.

3 avril. — La gorge et les amygdales sont un peu rouges. Il existe un léger engorgement ganglionnaire.

Râles muqueux dans les deux poumons.

Tachycardie : 144 battements à la minute.

Urines : Beaucoup d'albumine.

Température : 38°3 le matin, 38°5 le soir.

Cultures : Bacilles de Lœffler associés à des cocci.

On fait une seconde injection de sérum.

4 avril. — L'enfant a pu se passer de tube pendant dix-huit heures, on est obligé de le tuber de nouveau aujourd'hui. Il a une crise de convulsions d'un quart d'heure de durée environ pendant l'opération.

Température : 39° le matin, 40°2 le soir.

5 avril. — Troisième injection de sérum.

Température : 38°5 le matin, 39° le soir.

6 avril. — On constate des signes de broncho-pneumonie.

Température : 39°2 le matin, 40° le soir.

8 avril. — Mort.

9 avril. — *Autopsie*. — Cœur : Myocarde bigarré, points jaunes et violacés faisant tache sur la coloration normale; rougeur du bord de la valvule mitrale; cavités cardiaques remplies de caillots fibrineux très adhérents sans lésion apparente de l'endocarde; rien d'anormal du côté du péricarde.

Poumons : Broncho-pneumonie étendue bilatérale; œdème pulmonaire; dilatation bronchique.

Reins paraissant sains à l'œil nu.

Examen histologique du cœur. — Fibre musculaire. — Hyperplasmie très accusée surtout dans le pilier mitral. État granuleux et état grillagé très marqué partout. Vacuoles nombreuses, surtout dans le pilier mitral. Les noyaux musculaires sont très irréguliers; beaucoup de cellules cardiaques en ont deux et même trois. Les lésions existent aussi bien dans le ventricule droit et dans l'oreillette que dans le ventricule gauche : c'est même dans le ventricule droit qu'elles sont le plus intenses.

Espaces conjonctifs. — Ils sont élargis d'une façon anormale, et siège d'une leucocytose nette, mais modérée, constituée presque exclusivement par de gros leucocytes mononucléaires. On trouve aussi dans les espaces conjonctifs des cellules à noyau généralement unique, arrondi, à protoplasma abondant

coloré en rose par l'éosine, quelquefois granuleux. Ces éléments paraissent siéger surtout autour des vaisseaux et on en retrouve quelques-uns dans l'intérieur même des vaisseaux.

Dans le ventricule droit un certain nombre d'espaces conjonctifs renferment des exsudats d'une substance homogène peu colorée par l'éosine et creusée de trous. Ailleurs, surtout dans les grands espaces, on trouve d'autres exsudats qui ont une apparence spongieuse. Dans le ventricule gauche ces exsudats existent aussi, mais infiniment moins abondants que dans le ventricule droit.

Pas de prolifération du tissu conjonctif.

Vaisseaux. — Un très grand nombre d'artères de divers calibres présentent des lésions nettes : disparition de la tunique élastique; décollement et soulèvement de l'endothélium par des vacuoles; présence de leucocytes et de vacuoles au sein de la tunique musculaire; pâleur anormale des fibres musculaires lisses qui en quelques points sont comme fondues et remplacées par un réticulum. Toutes les artères ne sont pas touchées, on en retrouve qui sont absolument intactes.

Dans l'oreillette plusieurs artères sont thrombosées.

Cavités intra-cardiaques. — Entre les trabécules sous-endocardiques, il existe des thrombus composés en majeure partie de globules blancs. Pas de lésion de l'endocarde sous-jacent.

OBSERVATION 2

Diphtérie. — Angine. — Culture pure de bacilles de Lœffler.
— *Durée de la maladie : sept jours. — Mort rapide après une amélioration.*

R... Eugène, neuf ans et demi.

Aucun antécédent pathologique à signaler. Début de la maladie le 2 avril 1897. Entré à la Charité le 3 avril. Angine diphtéritique typique avec cou proconsulaire. Quelques râles

dans les deux poumons. Rien au cœur : pouls à 112°. Culture pure de grands bacilles de Lœffler. Urines fortement albumineuses.

Trois injections de sérum antidiphtérique les 3, 4 et 5 avril. La température, qui atteint 38° 5 comme maximum le 4 avril, est de 37° 3, 37° 8 le 5, de 36° 9, 36° 8 le 6, de 37° 2, 37° le 7.

Le 8 avril la température monte brusquement à 39° 2 et 39° 5. A ce moment les fausses membranes de la gorge ainsi que l'œdème du cou ont disparu. On constate quelques points hémorragiques sur le voile du palais. Les bruits du cœur sont bien frappés. La quantité des urines en vingt-quatre heures n'a été que de 450 grammes; elles sont troubles et toujours très albumineuses. Eruption scarlatiniforme. Mort.

Autopsie le 9 avril. — Le cœur seul a été examiné. Il est flasque, présente quelques ecchymoses très petites dans l'endocarde et le péricarde. Le myocarde présente à un léger degré l'aspect bigarré. Les colonnes charnues de second ordre sont jaunes. Dans le ventricule droit caillots fibrineux : pas de lésions de l'endocarde. L'aorte présente quelques taches jaunes à son origine.

Examen histologique du cœur. — Toutes les parties du cœur examinées (ventricule gauche, ventricule droit, oreillette) sont excessivement malades. On peut dire qu'il n'existe pas une seule fibre musculaire absolument intacte.

Fibre musculaire. — On trouve à peu près toutes les lésions. Dans les ventricules l'état granuleux, l'état grillagé, l'état homogène ou vitreux, la dégénérescence grasseuse sont très accusés. L'hyperplasmie manque presque complètement ainsi que la vacuolisation. Il y a un nombre considérable de foyers de désintégration, de dimensions très variées, depuis les plus petits qui sont limités à une fibre isolée, jusqu'aux plus grands qui sont énormes. Dans l'une des préparations toute la zone sous-endocardique ne forme qu'un immense foyer de désintégration. Dans l'oreillette les lésions sont un peu différentes.

L'état homogène manque, mais on constate nettement l'état grillagé. L'hyperplasmie est excessivement accusée. En outre un grand nombre de fibres présentent un aspect réticulé ou spongieux particulier.

Les noyaux musculaires sont extrêmement polymorphes. Certains sont gonflés, vésiculeux : d'autres sont ratatinés, anguleux, hérissés de pointes. Il y a beaucoup de noyaux très gros, mesurant de 25 à 36 μ ; beaucoup aussi de noyaux multiples, le plus souvent deux noyaux, quelquefois jusqu'à quatre dans le même segment. Les noyaux énormes et les noyaux multiples se rencontrent surtout dans les parties les moins malades du myocarde. Dans les foyers de désintégration on trouve plutôt des noyaux petits, ratatinés, pycnotiques.

Espaces conjonctifs. — Il y a une leucocytose excessivement accusée, constituée par des leucocytes appartenant à toutes les variétés. Quelques-uns de ces leucocytes sont en état de leucolyse. Cette leucocytose est diffuse, mais forme aussi de véritables foyers au niveau des fibres musculaires en état de désintégration.

On trouve aussi dans les espaces conjonctifs de nombreux myoblastes, dont les uns paraissent être d'anciennes fibres musculaires réduites à un ou plusieurs noyaux entourés d'un protoplasma homogène coloré en rose par l'éosine, et dont la plupart sont manifestement des leucocytes gros mononucléaires.

Pas de lésion appréciable du tissu conjonctif proprement dit.

Vaisseaux. — Les lésions vasculaires ne sont pas en proportion avec les lésions de la fibre musculaire. Un grand nombre d'artères sont saines ou à peu près. Quelques-unes présentent un état plus ou moins trouble de la tunique musculaire, avec disparition de la membrane élastique et soulèvement de l'endothélium par des vacuoles. Dans l'oreillette on trouve plusieurs veines thrombosées.

OBSERVATION 3

*Diphthérie. — Angine. — Bacilles de Lœffler et cocci. —
Durée de la maladie : sept jours. — Mort.*

J... Louise, dix-neuf ans. Pas d'antécédents notables. Début de la maladie le 2 mai, entrée à la Charité le 5 mai 1897.

Angine diphthéritique caractéristique, avec œdème sous-maxillaire.

Cultures : Grands bacilles de Lœffler associés à quelques cocci. Du côté des poumons quelques ronchus sonores.

Cœur : Bruits très forts. Tachycardie. Pouls régulier à 112.

Urines troubles, assez léger disque d'albumine.

Trois injections successives de sérum antidiphthérique, les 5, 6 et 7 mai.

Les fausses membranes ne tombent pas, l'œdème cervical augmente, la température qui était de 39°7 à l'entrée tombe rapidement à 37°2 et la malade meurt le 8 mai avec du refroidissement des extrémités, après s'être plainte de mal de cœur.

Autopsie le 9 mai. — Cœur macroscopiquement sain. A noter seulement une coloration jaune de la cloison interventriculaire et quelques points violacés sur la coupe des parois ventriculaires. Les piliers du ventricule droit présentent aussi une coloration jaune.

Poumons simplement congestionnés.

Reins sains à l'œil nu.

Examen histologique du cœur. — Fibre musculaire. —

Les lésions qui dominent sont l'hyperplasme et la vacuolisation. Elles existent dans toutes les régions du cœur examinées, mais atteignent leur maximum dans le ventricule droit. Dans ce même ventricule les fibres musculaires sont mal colorées, chez beaucoup d'entre elles le noyau n'est pas coloré du tout,

La vacuolisation est très nette, certaines fibres sont remplies de petites vacuoles confluentes. D'autres sont granuleuses, ou

homogènes. D'autres enfin sont en voie de désintégration ; elles sont rompues en fragments plus ou moins nombreux homogènes ou granuleux avec des noyaux à leur intérieur et à leur surface.

Cette désintégration, plus accusée dans le ventricule droit, existe aussi très nettement dans le ventricule gauche, mais elle est limitée à des fibres isolées ou même à des fragments de fibres.

Il y a un nombre considérable de noyaux musculaires doubles, il en est même de quadruples, mais ce dernier cas est rare. Il y a aussi des noyaux énormes et des noyaux irréguliers. Le protoplasma périnucléaire renferme un peu de pigment.

On constate avec la plus grande netteté sur un certain nombre de points une visibilité anormale du ciment intercellulaire ; il apparaît sous forme d'une bande transversale claire, épaisse, bordée par deux autres bandes plus sombres. On trouve aussi de la dissociation segmentaire et de la fragmentation.

Tissu conjonctif et vaisseaux. — Leucocytose diffuse modérée, amas de leucocytes au niveau des petits foyers de désintégration. — Myoblastes. — Quelques exsudats vacuolaires et fibrillaires.

Les artères montrent partiellement la disparition de la tunique élastique ou son épaissement avec état granuleux, le gonflement avec vacuolisation modérée de la tunique moyenne, et présence de quelques leucocytes, le soulèvement de l'endothélium par des vacuoles. Ces lésions n'intéressent qu'un certain nombre d'artères, les autres sont saines.

OBSERVATION 4

Diphtérie. — Croup. — Bacilles de Lœffler purs.
Durée de la maladie : quatre jours environ. — Mort.

F... Louis, quatre ans et demi, entré à la Charité le 6 mai 1897.

Rien à relever d'important dans les antécédents. Enrhumé depuis plusieurs jours, il avait la voix éteinte mais n'avait

présenté jusqu'à maintenant aucun symptôme grave. Aujourd'hui il a été pris tout d'un coup d'un accès de suffocation accompagné de syncope, à la suite duquel il est amené à l'hôpital.

L'enfant a un tirage intense et du cornage, l'asphyxie est menaçante. Le tubage n'ayant pas réussi, on lui fait la trachéotomie.

7 mai. — Rien d'anormal sur le voile du palais, ni sur les amygdales et le pharynx. Petit ganglion sous-maxillaire à droite. Pas d'écoulement nasal. Le petit malade respire bien, ne tousse pas, ne crache pas. Rien d'anormal à l'auscultation du poumon.

Cœur rapide, 128, mais régulier.

Culture : bacille de Loeffler pur.

Urines claires, sans albumine.

On ne fait aucune injection de sérum antidiphtérique.

8 mai. — Mort avec hyperthermie. La température, qui était de 38°6 hier matin, est montée progressivement jusqu'à 41°.

Autopsie le 9 mai. — Cœur macroscopiquement sain. Reins pâles. Poumons simplement congestionnés.

Examen histologique du cœur. — Lésions minimales. Hyperplasme, état moiré, granuleux, homogène, peu prononcé. Dissociation segmentaire et fragmentation assez accusées en quelques points. La majeure partie des cellules cardiaques a conservé une striation intacte. Rien de spécial à noter au point de vue de l'état des noyaux musculaires.

Leucocytose nette, surtout intra-vasculaire. Pas de myoblastes.

Artères saines.

OBSERVATION 5

Diphtérie. — Angine et croup. — Durée de la maladie : dix-sept jours. — Mort par myocardite.

A... Joseph, douze ans et demi, entre à la Charité le 5 décembre 1897.

Pas d'antécédents à noter. L'enfant est malade depuis dix jours environ. La maladie a débuté par la gorge où l'on a constaté les fausses membranes, puis sont survenus de la gêne de la respiration et des accès de suffocation.

6 décembre. — A l'examen de la gorge on découvre des fausses membranes qui recouvrent les amygdales, la luette, les piliers du voile du palais et la paroi pharyngienne. L'engorgement ganglionnaire qui, au dire des parents, était considérable il y a quelques jours, a disparu à peu près complètement.

Aux poumons sonorité normale. L'auscultation fait entendre un bruit trachéal, la respiration est soufflante. Tirage.

Cœur normal. Pouls 110.

L'état général est mauvais, le malade est abattu.

Les urines sont de consistance sirupeuse et contiennent de l'albumine en assez grande abondance.

Cyanose des extrémités.

9 décembre. — Le malade n'a pas uriné depuis vingt-quatre heures. Il a été sondé hier soir sans résultat.

La pointe du cœur bat dans le cinquième espace et en dedans du mamelon. L'impulsion cardiaque se fait dans une assez large étendue et est moins forte qu'hier soir où le cœur était tumultueux. A l'auscultation : à la pointe, premier bruit prolongé, tendance au galop ; à la base, au niveau de l'orifice pulmonaire dédoublement constant du deuxième bruit ; rien d'anormal à l'orifice aortique ni à l'appendice xiphoïde. Battements irréguliers. Pouls faible, irrégulier, rapide.

10 décembre. — Anurie toujours absolue. Galop présystolique du cœur gauche. Dédoublement du deuxième bruit à l'orifice pulmonaire. Au niveau de la région méso-cardiaque on a parfois un rythme à quatre temps, composé du galop et du dédoublement du deuxième bruit. Cœur plus calme, pointe moins bien sentie, choc perçu sur une plus large surface.

11 décembre. — Cette nuit l'enfant a eu des accès d'oppression, d'angoisse précordiale, de palpitations. L'état général paraît de plus en plus mauvais. La pointe du cœur est de moins en moins perceptible. Les bruits sont sourds, le galop ne s'en-

tend qu'à de rares intervalles, le dédoublement du deuxième bruit n'existe plus. L'irrégularité du cœur persiste. Pouls toujours faible, irrégulier et lent : 48. Hypothermie. Anurie toujours absolue. Pas de myosis, pas d'œdème, pas de céphalée.

L'enfant ne se plaint que de sensation d'étouffement et d'angoisse précordiale. Il paraît du reste indifférent à tout et répond à peine aux questions qui lui sont posées.

Mort par syncope.

On a fait au début trois injections de sérum antidiphtérique.

La température, qui a atteint 39°9 le lendemain de l'entrée du malade à l'hôpital, est rapidement descendue jusqu'au-dessous de la normale. Du 8 au 11 elle s'est maintenue entre 36°8 et 36°4. Le 11 au soir elle est remontée à 38°3.

Autopsie le 12 décembre. — Vingt-quatre heures après la mort.

Poumons simplement congestionnés.

Reins assez gras avec substance corticale décolorée; la capsule se détache parfaitement.

Cœur : Rien d'anormal du côté du péricarde. A la coupe du ventricule gauche, aspect bigarré dû à la présence de larges taches jaune clair. Valvules et artères saines.

Examen histologique du cœur. — Lésions considérables.

Fibre musculaire. -- On retrouve à peu près toutes les lésions des myocardites aiguës, et ces lésions sont très étendues. Il persiste bien quelques fibres cardiaques saines mais elles sont au voisinage d'autres fibres malades à des degrés divers, en sorte qu'on peut dire qu'il y a des lésions partout.

Un certain nombre de fibres ont perdu leur striation transversale en conservant leur striation longitudinale. La majeure partie présentent l'état granuleux qui atteint tous les degrés jusqu'à la désintégration complète, soit limitée à une fibre particulière, soit en larges foyers.

L'état homogène est moins fréquent, mais existe aussi. On trouve même des fibres partiellement homogènes et partielle-

ment granuleuses. On remarque un assez grand nombre de fibres très grêles. La vacuolisation n'atteint qu'un nombre très limité de cellules cardiaques.

La visibilité anormale du ciment est très nette en quelques points. On trouve aussi de la segmentation et de la fragmentation. L'hyperplasmie est peu marquée.

Les noyaux musculaires sont très irréguliers. Il en est de petits et de très volumineux. Beaucoup de segments de Weismann renferment deux noyaux.

Espaces conjonctifs. — La leucocytose est surtout en foyers. Les leucocytes de diverses variétés sont accumulés au niveau des foyers de désintégration. On trouve aussi, au niveau de ces foyers, ainsi qu'en beaucoup d'autres points des espaces interstitiels, des éléments cellulaires de formes variées, plus gros que les leucocytes, avec un protoplasma homogène abondant, légèrement teinté par l'éosine et pourvus d'un ou de plusieurs noyaux vivement colorés par l'hématéine. Ces éléments cellulaires qui répondent aux myoblastes des auteurs sont arrondis, ovulaires, fusiformes, polygonaux.

Le tissu conjonctif ne présente aucun indice de néoformation.

Quelques exsudats interstitiels fibrillaires.

Les artères sont très malades : disparition de la tunique élastique. Gonflement et vacuolisation de la tunique moyenne.

OBSERVATION 6

*Diphthérie. — Angine. — Durée de la maladie :
huit jours environ. — Mort.*

A... Maria, neuf ans, était soignée à la Charité pour une tuberculose osseuse. On n'a aucun renseignement sur ses antécédents. Elle prend une angine, et, la culture ayant montré les bacilles de Loeffler presque à l'état de pureté, l'enfant est mise dans le service des diphthéries le 10 mai 1897.

On constate une angine diphthéritique typique avec fausses membranes, un peu de coryza, de l'œdème sous-maxillaire. Rien d'anormal au cœur. L'auscultation des poumons est impossible, probablement par suite de l'indocilité de la malade. Les urines renferment de l'albumine.

Mort le 13 mai.

Autopsie le 16 mai. — Broncho-pneumonie banale. Cœur : myocarde mou, bigarré ; cloison interventriculaire jaune pâle ; endocarde et péricarde sains.

Reins pâles.

Examen histologique du cœur. — *Fibre musculaire.* — Hyperplasmie surtout sur l'endocarde. État homogène sur quelques fibres isolées. États grillagé, moiré et granuleux également disséminés. Nombreux petits foyers de désintégration. Nulle part de vacuoles. Noyaux musculaires énormes, vésiculeux. Beaucoup de fibres ont deux noyaux, quelques-unes même en ont trois.

Espaces conjonctifs. — Leucocytose diffuse abondante, intra et extra-vasculaire, composée en majeure partie de mononucléaires. Beaucoup de myoblastes, gros leucocytes mononucléaires. Pas d'exsudats. Vaisseaux très peu altérés. Tunique élastique bien conservée. Tout au plus est-elle décollée en quelques points. Sur certaines artérioles gonflement de l'endothélium.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION 4

Diphthérie. — Croup (Trachéotomie). — Bronchite pseudo-membraneuse (lente évolution). — Bacilles de Lœffler. — Durée de la maladie : vingt-sept jours. — Mort par syncope.

F... Jean-Baptiste, trois ans et demi, entre à la Charité, service de M. Rabot, le 26 février 1901.

Bonne santé habituelle. Rougeole en bas âge.

L'affection actuelle a débuté il y a dix jours par de la céphalalgie et des douleurs dans la gorge; hier, l'enfant a pris des accès de suffocation qui ont continué dans la nuit, pendant laquelle on l'amena dans le service.

A son entrée, l'état général semble très atteint : visage rouge, bouffi, yeux brillants.

Dans la gorge : simple rougeur du voile du palais, amygdales congestionnées.

Tirage très marqué. Tubage dès l'entrée de l'enfant. Aux poumons : râles de bronchite disséminés. Température : 37° le matin, 38° 6 le soir.

Urines : pas d'albumine.

Culture : bacilles de Lœffler purs.

On fait une injection de sérum antidiphthérique.

27 février. — L'enfant crache son tube avec des fausses membranes ; il suffoque toute la journée ; à quatre heures de l'après-midi on fait la trachéotomie.

Aux poumons : râles de bronchite disséminés, souffle net aux deux sommets.

L'état général reste mauvais : l'enfant est pâle, toujours endormi et enfoui dans son lit. La température oscille autour de 38°5. On fait une deuxième injection de sérum antidiphthérique.

28 février. -- On répète l'injection.

4 mars. — Le tirage a complètement cessé, la respiration est normale. On enlève la canule. L'état général est cependant toujours le même.

Le cœur est rapide avec quelques irrégularités. Le pouls à 120. La température monte à 39° 1.

14 mars. — La température se maintient toujours élevée et atteint ce matin 40°.

L'état général s'est aggravé depuis deux jours : l'oppression qui avait cessé est revenue et est maintenant considérable, la pâleur est extrême. Aux poumons : râles fins, souffle s'entendant dans presque toute l'étendue des poumons. Le cœur est rapide, toujours un peu irrégulier ; le pouls est petit, incompressible.

L'enfant meurt dans la nuit après avoir pris une sorte de convulsion.

15 mars. — *Autopsie*. — Cœur : pâle, taches blanchâtres à la base des ventricules. Cavités droites remplies de caillots organisés. Ventricule droit légèrement hypertrophié. Myocarde ferme à la coupe, aspect bigarré net.

Poumons : épanchement séro-purulent dans la plèvre droite. Pas d'adhérences. Épaississement de la plèvre à la partie supérieure, à droite.

A la surface des poumons on voit des points blancs, où la coupe montre de petites cavités remplies de pus gangréneux. Ces cavités se retrouvent dans l'intérieur même des poumons. Dans le reste : bronchite pseudo-membraneuse.

Reins : pâles, normaux.

Examen microscopique. — Coupe du ventricule gauche. Lésions considérables de la fibre musculaire. Dans toute l'étendue de la préparation on constate l'état homogène, on ne trouve plus aucune trace de striation. Les noyaux sont très irréguliers, déformés, par places on en trouve de plus pâles et aplatis, semblant en train de s'atrophier et de disparaître.

Dans toute la coupe on aperçoit une formation interfibrillaire de tissu conjonctif très net formant un fin réseau, entourant également les fibrilles musculaires, et sous la dépendance de nombreuses cellules fixes à prolongements. Le tissu conjonctif est ici nettement à l'état muqueux. Les leucocytes y sont assez nombreux et les capillaires commencent à se dilater.

Les artères semblent peu altérées.

Les mêmes lésions, ainsi que la formation conjonctive, se retrouvent, quoique un peu moins accusées, sur des coupes du ventricule droit et de la paroi interventriculaire.

OBSERVATION 2

Diphthérie. — Angine. — Bacilles de Lœffler. — Durée de la maladie : trente-quatre jours. — Mort par affaiblissement général.

F... Léontine, treize ans, entre à la Charité, le 5 janvier 1901.

Angine diphthérique : fausses membranes occupant toute l'arrière-gorge, amygdales volumineuses. Engorgement ganglionnaire à droite. Coryza avec écoulement nasal abondant. État général très atteint, l'enfant est abattue, présente un peu de dyspnée et un léger tirage.

Température : 39°3.

Urines : albumine.

Culture : bacilles de Lœffler.

On fait une injection du sérum antidiphthérique.

6 janvier. — L'adénopathie cervicale est devenue bilatérale. L'état général est toujours très atteint.

7 janvier. — On a pratiqué trois injections de sérum antidiphtérique. L'état général ne se modifiant pas, on fait le soir une injection sous-cutanée de sérum artificiel.

8 janvier. — Après l'injection de sérum, la quantité des urines n'a pas augmenté. Il n'y a cependant pas eu de vomissement ni de diarrhée. Le pronostic est donc sombre.

Pouls : 100. — Température : 37°.

12 janvier. — Les urines n'augmentent toujours pas et sont toujours albumineuses. L'état général semble cependant se relever.

La température se maintient autour de 37°.

17 janvier. — Paralysie du voile du palais. Malgré un état général qui a l'air satisfaisant, l'enfant n'urine toujours pas davantage (300 grammes), quelques vomissements.

19 janvier. — On donne aujourd'hui de la lactose.

22 janvier. — Malgré la lactose l'enfant a uriné moins que de coutume (200 grammes). OEdème des membres inférieurs. Gros râles dans toute l'étendue du poumon. L'enfant est devenue plus affaissée aujourd'hui.

Pouls régulier mais petit. — Température 38°3.

On refait une deuxième injection sous-cutanée de sérum artificiel.

23 janvier. — Malgré l'injection, la malade n'a toujours pas uriné davantage, peut-être même moins encore qu'hier (à peine 200 grammes). Vomissements abondants ; l'enfant ne peut rien supporter et rejette tout ce qu'elle prend.

24 janvier. — Aujourd'hui quoique la quantité d'urine n'ait pas augmenté, l'état général est meilleur ; il n'y a plus de râles dans les poumons.

La température s'abaisse à 37°7.

28 janvier. — L'amélioration de l'état général n'a duré que quelques jours. La malade est aujourd'hui dans un état d'anéantissement complet. Elle n'urine presque pas. OEdème marqué des membres inférieurs.

5 février. — Le mauvais état général persiste.

Les urines n'ont pas augmenté. Aujourd'hui dans le poumon gauche, à la partie moyenne, en un point limité, on entend une pluie de râles fins.

Cœur semble normal. Température 39°.

La température fait de grandes oscillations : 39°8 hier soir, 38°2 ce matin.

L'état général s'aggrave de plus en plus. Les râles fins s'entendent maintenant dans toute la base du poumon gauche. La malade urine à peine.

8 février. — L'enfant s'affaiblit de plus en plus et meurt ce matin.

9 février. — *Autopsie*. — Cœur : ventricule droit dilaté, caillots cruoriques très abondants. Aspect sain du myocarde : ferme à la coupe, aspect bigarré peu marqué.

Poumons : œdème de la base du poumon gauche. Engorgement des ganglions trachéo-bronchiques.

Rein droit un peu pâle. Rein gauche présente sur le bord externe plusieurs infarctus anciens et récents de différentes dimensions. La capsule s'enlève facilement.

Examen histologique. — Dans toute l'étendue de la coupe, les lésions de la fibre musculaire : hyperplasie considérable, état grillagé, quelques vacuoles, sont très accusées. Les noyaux ont des formes très variées, les uns gros, les autres petits, allongés, irréguliers, mais ne semblent pas augmentés de nombre.

On constate un nombre considérable de petits foyers, au niveau desquels on constate la présence de fragments de fibres musculaires plus ou moins altérées, tantôt amorphes, tantôt ayant conservé leur striation transversale et même leurs noyaux. Dans ces mêmes foyers, on note un nombre considérable de leucocytes, pour la plupart polynucléaires. Les capillaires y sont nombreux. Enfin un réseau de fibrilles anastomosées et des faisceaux de fibrilles conjonctives très nettes.

Les artérioles présentent une paroi homogène ; on ne voit plus la tunique élastique.

En résumé : Début de sclérose diffuse, à la période fibreuse, au niveau de foyers multiples de désintégration.

Dans le ventricule droit, la sclérose diffuse est encore plus nette, au stade muqueux en général, et même en quelques points au stade téloformatif. Les capillaires y sont excessivement nombreux et volumineux. Les fibres musculaires sont très altérées : état homogène, état granuleux, vacuoles, hyperplasie considérable; de nombreuses fibres sont en voie d'atrophie, quelques-unes en état spongieux; en un mot toutes les lésions s'y trouvent. En de nombreux points, on rencontre des myoblastes d'aspect piriforme, avec noyau déjeté sur les bords; leur protoplasma est coloré en violet par l'hématéine.

L'examen histologique du rein a montré une néphrite intense avec nombreuses artères oblitérées.

OBSERVATION 3

Croup streptococcique. — Streptocoques et cocci. — Durée de la maladie : dix-sept jours. — Mort dans un accès de suffocation.

C... Joséphine, dix-neuf mois, entre à la Charité, le 24 janvier 1901.

Bonne santé habituelle. La maladie actuelle a débuté il y a deux jours par la difficulté de la respiration, oppression, puis quelques accès de suffocation.

L'enfant arrive dans le service en plein accès de suffocation. On le tube immédiatement.

Mauvais état général; malgré le tube l'oppression continue. Gros râles de bronchite dans tout le poumon. Rien dans la gorge. Le visage est pâle.

Cœur rapide; pouls petit. Température 38°3.

Urines: disque d'albumine.

Culture: streptocoques et cocci, pas de bacilles de Loeffler.

26 janvier. — Deux injections de sérum antidiptérique.

L'enfant tousse continuellement. L'oppression a un peu diminué.

La température s'abaisse à 37°7.

27 janvier. — L'enfant a craché son tube ce matin dans un accès de toux. Aussitôt l'oppression a augmenté, le tirage est devenu considérable. On remet le tube en place. Mauvais état général. Toux continue toute la soirée.

La température est remontée à 38°2.

29 janvier. — L'enfant a de nouveau craché son tube dans la journée. Mêmes phénomènes que précédemment : il faut le retuber presque de suite.

Aux poumons on n'entend que de gros râles de bronchite.

Température : 37°7.

30 janvier. — L'enfant crache encore une fois son tube et doit être retubé presque immédiatement.

La température : 38°2.

3 février. — La température est montée jusqu'à 40°4.

L'enfant tousse continuellement. L'état général s'aggrave. Il crache son tube dans la soirée. Cependant quoique l'oppression soit un peu augmentée, l'enfant peut se passer de tube dans la nuit.

5 février. — L'enfant a pris cette nuit des accès de suffocation d'abord calmés par des cataplasmes et des inhalations de vapeur d'eau, puis continus. On est obligé de le retuber. Même état général.

Température : 38°.

6 février. — L'enfant a de nouveau craché son tube qu'on est obligé de replacer presque de suite.

Température : 37°2 le matin, 39°5 le soir.

7 février. — La température fait de grandes oscillations : 37°5 le matin, 39°4 le soir.

L'état général devient mauvais de plus en plus. La toux est continue. L'enfant a encore craché son tube ce matin et n'a pas pu s'en passer.

8 février. — L'enfant a encore recraché son tube dans la

soirée au moment d'un accès de toux. Aussitôt après le rejet du tube il a pris un accès de suffocation épouvantable : asphyxie immédiate. Il est mort ainsi avant qu'on ait pu remettre le tube en place.

9 février. — *Autopsie*. — Cœur pâle, léger aspect bigarré, consistance normale.

Poumons : emphysème très marqué des deux côtés.

Aux deux bases quelques points légèrement congestionnés. Sur la surface pulmonaire nombreuses taches de Tardieu. Trachée et bronches légèrement enflammées ; pas de fausses membranes.

Reins très congestionnés, asphyxiques.

Examen histologique. — Hyperplasie généralisée ; leucocytose très abondante : quelques capillaires sont bourrés de leucocytes. Quelques petits foyers de désintégration. Quelques myoblastes interstitiels. Les noyaux sont extrêmement nombreux. Toutes les altérations de la fibre depuis l'état grillagé jusqu'à l'hyperplasie s'y retrouvent.

Les lésions sont beaucoup plus accentuées au niveau du ventricule droit que sur le ventricule gauche et la paroi interventriculaire.

Les artères semblent saines. Il n'y a aucune réaction du côté du tissu conjonctif.

OBSERVATION 4

Broncho-pneumonie. — Convulsions. — Spasmes laryngés. — Cocci et staphylocoques. — Durée de la maladie : dix-sept jours. — Mort dans une petite crise de convulsion.

P... Berthe, seize mois, entre à la Charité le 28 janvier 1904.

Rougeole il y a trois mois, puis bronchite dont l'enfant ne se serait jamais bien remise.

La toux a augmenté de fréquence il y a huit jours.

Enfin, il y a deux jours, le timbre de la voix devint croupal, avec suffocation et crise convulsive.

A son entrée : visage bouffi, pâle. Voix éteinte, toux très fréquente, croupale. État général a l'air très atteint. Oppression marquée sans tirage véritable. Rien dans la gorge. Aux poumons, gros râles de bronchite disséminés.

Cœur normal. Pouls : 96. Température : 38°8.

Urines : pas d'albumine.

Culture : cocci et staphylocoques.

30 janvier. — Depuis son entrée, l'enfant n'a pas eu d'accès de suffocation, mais a pris quatre crises convulsives.

L'état général est toujours mauvais, quoique la température ait baissé à 37°9. L'enfant est toujours oppressée; elle est affaissée dans son lit, tousse continuellement.

9 février. — L'enfant a pris encore quelques crises convulsives. Aujourd'hui la température est montée à 39°2. L'oppression est devenue considérable.

Aux poumons on entend aux deux bases un souffle net avec une pluie de râles fins.

Cœur très rapide. Le pouls devient petit et presque incomptable.

11 février. — L'oppression est devenue extrême; cyanose des extrémités. La température en deux bonds est montée aujourd'hui jusqu'à 41°7 quelques instants avant la mort.

Le cœur et le pouls sont devenus incomptables.

L'enfant meurt dans une petite crise de convulsions.

13 février. — *Autopsie.* — Cœur pâle, teinte blanchâtre des piliers. Caillots organisés, volumineux, dans les cavités droites. Myocarde ferme à la coupe. Aspect bigarré net.

Poumon gauche : emphysème du lobe supérieur. Congestion de tout le lobe inférieur avec un noyau net de broncho-pneumonie.

Poumon droit : deux noyaux de broncho-pneumonie au sommet et à la base.

Reins : pâles.

Examen histologique. — Hyperplasme généralisée. Les noyaux sont très abondants, cependant il semble qu'ils sont réguliers, ovalaires, normaux et qu'ils n'ont pas subi les déformations si nettes que l'on observe dans les cas de vraie diphtérie.

Par places, on trouve quelques petits foyers avec des leucocytes, des myoblastes, des capillaires très dilatés et un grand nombre de cellules conjonctives qui semblent proliférées.

Dans ces points on note un réseau de fibrilles conjonctives, sous la dépendance des cellules conjonctives. Cette prolifération conjonctive domine au niveau du ventricule gauche et est beaucoup moins marquée sur le ventricule droit.

État granuleux de la fibre musculaire dans un grand nombre de points; dans d'autres la striation transversale a disparu; ailleurs état grillagé; en d'autres points enfin la fibre est normale. Quelques vacuoles.

Les vaisseaux semblent normaux. Dans un point au voisinage d'un vaisseau on trouve un exsudat fibrineux très net, tout à fait semblable à un réseau analogue que l'on voit dans le vaisseau lui-même.

OBSERVATION 5

Croup streptococcique. — *Bronchite pseudo-membraneuse.*
— *Streptocoques et staphylocoques.* — *Durée de la maladie : huit jours.* — *Mort.*

G... Marcelle, trois ans, entre à la Charité le 25 février 1901. Un frère a eu le croup il y a six mois, un autre soigné dans le service.

Bonne santé habituelle. Est malade depuis deux jours, début d'emblée par de la toux croupale et des accès de suffocation.

A son entrée : mauvais état général. Rien à la gorge. Aux poumons : gros râles dans toute la poitrine. Un peu de tirage, calmé par le repos, les cataplasmes et la vaporisation.

Cœur normal, un peu rapide. Pouls 146. Température 38°9.
Urine : pas d'albumine.

Culture n'a donné que des streptocoques et des staphylocoques.

27 février. — L'enfant prend par moments des accès de suffocation, calmés par des cataplasmes. Même état général. La température est montée ce soir à 39°8.

Le soir l'enfant prend un violent accès de suffocation qui nécessite le tubage. Toux très fréquente.

28 février. — L'état général s'aggrave. L'enfant est très agitée, tousse continuellement, refuse de boire et urine très peu.

Les deux poumons sont remplis de gros râles sous-crépitaunts, pas de souffle. Température : 38° le matin, 40°2 le soir.

1^{er} mars. — Température 37°9 le matin, 40°5 le soir.

2 mars. — L'état général s'aggrave de plus en plus.

L'oppression est extrême malgré le tube. La température fait de grandes oscillations.

L'enfant meurt dans la soirée.

4 mars. — *Autopsie*. — Cœur : couleur normale, le ventricule droit rempli de caillots grisâtres et noirâtres adhérents ne semble pas dilaté. Myocarde de consistance normale, aspect bigarré peu marqué.

Poumons : emphysème dans les parties supérieures, congestion intense dans les parties inférieures.

Par la pression, on fait sourdre des bronchioles dilatées des membranes déliquescentes, et du parenchyme congestionné du sang et du mucus très abondant. Adénopathie trachéo-bronchique très accusée.

Reins pâles, normaux.

Examen histologique. — Sur une coupe du ventricule droit on constate immédiatement un nombre considérable de noyaux de toute espèce : noyaux musculaires, qui, dans beaucoup de fibres, sont multiples, sont inégalement colorés et présentent des déformations variées; noyaux interstitiels de plusieurs espèces, leucocytes très nombreux, cellules conjonctives augmentées de nombre, myoblastes; noyaux endothéliaux de

capillaires qui paraissent manifestement hyperplasiés. La prolifération conjonctive (stade muqueux) ne paraît pas douteuse.

On trouve à peu près tous les stades des lésions de la fibre musculaire, depuis l'état normal jusqu'à l'état homogène. Toutes ces altérations sont distribuées sans ordre. Beaucoup de fibres grêles. En différents points on trouve même des fragments de fibres séparés et en voie d'atrophie.

Les artérioles présentent nettement une paroi homogène.

Sur les coupes du ventricule gauche et de la paroi interventriculaire, les lésions de la fibre musculaire dominent : état homogène presque partout. Vacuolisation très considérable en certains points. Les noyaux musculaires sont très nombreux, déformés, ou très petits.

Quelques artères à ce niveau semblent malades : les noyaux musculaires de leur paroi sont nombreux, et un peu déformés. On note en plusieurs points de petites hémorragies, ainsi que des exsudats fibrineux au voisinage des vaisseaux.

Enfin la prolifération conjonctive manque ici, sauf en quelques points douteux, où il semble cependant n'y avoir qu'un peu d'œdème interstitiel.

OBSERVATION 6

Diphthérie. — Angine. — Bacilles de Loeffler et streptocoques. — Durée de la maladie : environ quinze jours. — Mort par syncope.

C... Marie, huit ans et demi, entre à la Charité le 11 mars 1901.

Bonne santé habituelle. Bronchite il y a huit jours.

A la suite de cette bronchite, l'enfant s'est plainte de douleurs dans les oreilles, de mal au gosier et de ganglions cervicaux douloureux.

A son entrée l'enfant est pâle, l'état général est mauvais, la voix éteinte ; se plaint vivement de son gosier. A l'examen de

la gorge : amygdales rouges et assez volumineuses, une large fausse membrane blanchâtre sur l'amygdale droite. Du côté droit engorgement ganglionnaire cervical volumineux et douloureux.

Toux assez fréquente. L'enfant ronfle la nuit et a de la peine à respirer lorsqu'elle dort. Pas de tirage cependant, pas d'accès de suffocation. Aux poumons, seulement quelques gros râles à la base droite.

Cœur normal. Pouls, 132.

Température : 37°5.

Urines : Disque d'albumine assez épais.

Cultures : Bacilles de Loeffler et streptocoques.

On fait une injection de sérum antidiphtérique. On répète l'injection.

13 mars. — L'enfant a une épistaxis dans la nuit arrêtée le 13 et le 14 mars par l'ergotine.

L'état général est toujours mauvais quoique la température soit tombée à la normale.

20 mars. — L'enfant prend à 8 heures du matin une syncope et meurt sans qu'on puisse rien lui faire pour le ramener à la vie.

21 mars. — *Autopsie*. — Cœur : teinte blanche, presque nacrée. A la coupe, le myocarde est ferme mais présente une teinte jaune pâle particulière. Aspect bigarré très marqué. Ventricule droit légèrement dilaté, rempli de caillots grisâtres organisés.

Poumons : légère congestion.

Reins volumineux. A la coupe, teinte pâle rappelant l'aspect du gros rein blanc. Teinte violette des pyramides. Se décolorent facilement.

Examen histologique. — Au niveau du ventricule gauche on remarque tout de suite de grands foyers de désintégration ; en plusieurs points on trouve une fibre isolée, nécrosée et envahie par les leucocytes. Sur les coupes transversales plusieurs fibres sont réduites à de petits points. On retrouve toutes les altérations de la fibre musculaire et des noyaux.

Il n'y a ici aucune prolifération conjonctive.

Les artères sont nettement lésées. Leur paroi est homogène ou granuleuse, inégale, vacuolée, à noyaux musculaires déformés et disposés irrégulièrement. On ne voit plus la tunique élastique. Une artère présente même une rupture au niveau de laquelle s'échappent les globules rouges.

Les mêmes lésions se retrouvent sur des coupes du ventricule droit et de la paroi interventriculaire.

OBSERVATION 7

Diphthérie. — Croup. — Bronchite pseudo-membraneuse. — Bacilles de Loeffler. — Durée de la maladie : onze jours. — Mort.

C... Alexandre, six ans, entre à la Charité le 27 février 1901.

Bonne santé habituelle, rougeole à trois ans.

Est malade depuis huit jours : céphalalgie, épistaxis, toux qui devient de plus en plus rauque. Depuis hier il prend des accès de suffocation.

On l'amène dans le service cyanosé, asphyxiant, couvert de sueurs froides. On le tube immédiatement ; l'enfant crache en ce moment une grande quantité de fausses membranes.

A l'examen de la gorge : les deux amygdales et l'arrière-gorge sont recouvertes de volumineuses fausses membranes. Aux poumons gros râles de bronchite disséminés.

Cœur rapide. Pouls petit à 120. Température : 39°4.

Urines : pas d'albumine.

Culture : bacille de Loeffler.

On fait une injection de sérum antidiphthérique. L'enfant est très agité, tousse continuellement. L'état général est très atteint. Le malade passe une mauvaise nuit.

28 février. — L'état général s'aggrave. Mêmes râles aux poumons. Le cœur devient rapide, le ventricule droit est nettement dilaté, le pouls devient incomptable. La température

atteint 40° le soir. On a fait une deuxième injection de sérum antidiphthérique.

1^{er} mars. — Malgré le tube l'enfant est très oppressé. La respiration s'entend difficilement dans le poumon. L'enfant meurt dans la soirée.

3 mars. — *Autopsie*. — Cœur : coloration violacée particulière du myocarde. Cavités droites très dilatées, remplies de caillots grisâtres. Myocarde encore ferme à la coupe. Aspect bigarré très net.

Poumons : ne crépitent que difficilement. A la coupe : fausses membranes obstruant complètement les bronchioles et sortant en masse par la pression. Quelques noyaux nets de broncho-pneumonie, disséminés dans le parenchyme pulmonaire œdématié. Trachée et bronches complètement obstruées par une fausse membrane adhérente et épaisse, se continuant avec celle des bronchioles.

Reins : asphyxiques.

Examen histologique. — Sur des coupes du ventricule gauche l'état homogène de la fibre musculaire est la lésion dominante ; la striation ne se voit presque plus. L'hyperplasmie est très accusée sous l'endocarde avec état grillagé et quelques vacuoles. Les noyaux musculaires ne semblent pas augmentés de nombre mais sont légèrement déformés. Les artères sont saines. Par place on constate des foyers d'œdème assez nombreux, mais sans hyperplasie conjonctive.

Au niveau du ventricule droit et de la paroi interventriculaire : l'hyperplasmie est encore plus accusée, et se retrouve partout. État grillagé. Les fibres musculaires sont en général grêles ; leurs noyaux sont bien colorés, et ne présentent que des déformations légères. L'œdème interstitiel est ici très accusé avec des leucocytes très nombreux, des myoblastes en grand nombre, à noyaux contournés ou multilobés, quelques globules rouges, et quelques exsudats amorphes. Sur une coupe se voit une thrombose veineuse.

OBSERVATION 8

Diphthérie toxique. — Bacilles de Loeffler. — Durée de la maladie : neuf jours. — Mort dans le collapsus.

P... Antoinette, sept ans, entre à la Charité le 44 mars 1904. Coqueluche et bronchite il y a deux ou trois ans.

Malade depuis sept jours : malaise général, maux de cœur, céphalalgie, vomissements fréquents.

L'enfant arrive dans le service cyanosée, asphyxiante. Le jour de son entrée elle a pris la voix rauque et des accès de suffocation. On la tube presque immédiatement.

Rien au poumon. Cœur extrêmement rapide. Pouls petit, très dépressible, incomptable. Température : 39°.

Après le tubage la cyanose a disparu, la respiration s'est faite plus facilement. Mais l'état général semble très atteint ; l'enfant est agitée, refuse de boire. Dans la gorge on ne constate pas de fausses membranes, seulement de la rougeur très marquée du voile du palais et des amygdales. On lui fait une injection de sérum antidiphthérique.

L'enfant passe une très mauvaise nuit. Le pouls est toujours le même. La température est montée à 40°6. L'enfant meurt dans le collapsus et l'algidité à 5 heures du matin.

16 mars. — *Autopsie.* — Cœur rempli de caillots noirâtres. Caillots grisâtres organisés dans le ventricule droit dilaté. Teinte blanchâtre du myocarde, aspect bigarré. Pâle à la coupe quoique encore ferme.

Poumons : légères adhérences du côté gauche. Congestion, léger œdème. Trachée remplie par une épaisse fausse membrane qui se continue seulement jusqu'aux grosses bronches.

Reins : pâles, normaux.

Examen histologique. — Sur des coupes du ventricule gauche, l'état homogène à tous ses degrés est la lésion dominante ; par places état grillagé, et vacuoles très nombreuses. En quelques endroits se trouvent des exsudats sarcodiques inter-

cellulaires, sous la forme d'une masse homogène colorée en violet pâle par l'hématéine. Les noyaux musculaires sont assez nombreux, un grand nombre sont bilobés, beaucoup sont très allongés. Léger œdème interstitiel, plus accentué en certains endroits, mais sans hyperplasie conjonctive. Quelques petits foyers de désintégration avec de nombreux leucocytes. Quelques artérioles ont leur paroi complètement homogène.

Mêmes lésions au niveau du ventricule droit et de la paroi interventriculaire. On note cependant en plus l'état spongieux très marqué en certains endroits, et des lésions plus accentuées des vaisseaux : thrombose veineuse, petites hémorragies interstitielles ; enfin quelques artérioles présentent un soulèvement particulier de leur entothélium, formant des arcades irrégulières en saillie dans leur lumière.

OBSERVATION 9

Diphtérie. — Croup. — Œdème pulmonaire. — Bacilles de Lœffler purs. — Durée de la maladie : 16 jours. — Mort.

M... Georges, 2 ans, entré à la Charité, service de M. Rabot, le 28 janvier 1901.

Bonne santé habituelle. Rougeole il y a un an.

La maladie actuelle a débuté il y a trois jours par une toux croupale et la suffocation.

L'enfant arrive dans le service avec un tirage très prononcé. On le tube immédiatement. Mauvais état général : traits tirés, pâleur extrême. Rien dans la gorge sauf un peu de rougeur du pharynx. Cœur très rapide, pouls petit. Température : 39°4.

Urines : pas d'albumine.

Cultures : bacilles de Lœffler purs.

31 janvier — Trois injections de sérum antidiphtérique. L'enfant va mieux. La température s'est abaissée : 37°4.

2 février. — On le détube aujourd'hui. L'enfant va bien. Bon état général. Température : 37°5.

3 février. — L'enfant est devenu oppressé et s'est mis à

tousser. Râles fins aux deux bases. Gros râles de bronchite dans le reste du poumon. Souffle laryngien rude. Température : 38°6

5 février. — Mêmes signes pulmonaires. La toux est devenue un peu plus fréquente. L'état général semble s'aggraver. L'enfant boit difficilement et urine peu.

Température : 38°7.

7 février. — Aux deux bases on entend une pluie de râles fins. Mauvais état général : l'enfant est agité, ne dort plus ; pâleur du visage, traits tirés. Oppression continuelle.

Cœur rapide. Ventricule droit nettement dilaté.

Pouls petit, incomptable. Température 40°3.

9 février. — L'état général s'est aggravé de plus en plus et malgré un abaissement de la température à 39° l'enfant meurt dans la soirée.

11 février. — *Autopsie* — Cœur : très pâle. Ventricule droit dilaté renfermant un volumineux caillot. Myocarde paraît sain à la coupe.

Poumons : durs, crépitent mal. Congestion aux deux bases avec çà et là des îlots de tissu resté sain. A la pression on fait sourdre du sang et du pus.

Trachée et bronches très hyperémiées, recouvertes de fausses membranes épaisses et adhérentes.

Reins : pâles, normaux.

Examen histologique. — Les lésions sont sensiblement les mêmes sur des coupes du ventricule gauche, du ventricule droit et de la paroi intraventriculaire. On retrouve toutes les lésions de la fibre musculaire : état grillagé, état homogène surtout. Mais en plus, en certains endroits certaines fibres sont très grêles, très petites, très pâles, leur striation se voit à peine, la fibre est plissée : c'est l'aspect fusiforme de la fibre musculaire.

Les noyaux sont également très nombreux, toutes leurs déformations se retrouvent. Très léger œdème interstitiel. Leucocytose très abondante. Plusieurs artérioles ont leur paroi homogène, et présentent même des vacuoles dans leurs fibres musculaires.

CONCLUSIONS

I. — Les altérations du myocarde, provoquées par la diphtérie chez l'homme sont exactement les mêmes que celles qui sont déterminées par des injections sous-cutanées ou intraveineuses de toxine diphtérique chez l'animal.

II. — Dans l'un et l'autre cas, ce sont les altérations parenchymateuses qui sont les premières en date et les plus étendues. La prolifération conjonctive n'apparaît au plus tôt que dans le cours de la quatrième semaine après le début de la maladie.

III. — Au point de vue clinique, on ne peut pas établir une distinction absolue entre les lésions parenchymateuses et les lésions interstitielles. La myocardite peut être latente dans les deux cas.

IV. — L'examen histologique du cœur atteint de myocardite diphthérique permet de croire que l'arythmie n'est due ni aux lésions de la fibre musculaire, ni à celles du tissu conjonctif.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

RENAUT

Vu :

POUR LE DOYEN,

L'Assesseur,

A. LACASSAGNE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,

Président du Conseil de l'Université

G. COMPAYRÉ.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ANDRAL. — Précis d'anatomie pathologique.
- BARBIER (H.) — *Arch. de physiol.*, 1891.
- BARD. — Précis d'anatomie pathologique.
- BARD et PHILIPPE. — De la myocardite interstitielle chronique, *Revue de médecine*, 1891.
- BARIÉ. — *Revue de médecine*, 1884.
- BEVERLEY (Bobinson). — De la thrombose cardiaque dans la diphtérie, thèse inaugurale, Paris 1872.
- BIRSCH-HIRSCHFELD. — *Jahresb. der Gesellsch. f. Natur. u. Heilkunde*, in Dresden, 1879.
- BËTTCHER. — *Virchow's Archiv*, Band IV, 1852, p. 206.
- BOUCHUT. — De la myocardite et de l'endocardite dans la diphtérie, dans l'angine couenneuse et dans le croup, *Gaz. des hôp.* 1872.
- BOURGES. — Des angines scarlatineuses, thèse Paris 1891.
- BRAULT. — De l'inflammation. *Arch. de médecine*, 1888.
- BRESTOWE. — *Medic. Times*, 1859.
- BROUARDEL. — Recherches sur la variole (cœur et aorte), Paris 1874.
- CAGNETTO. — La miocardite nei pneumonici, *Riforma medica*, 1899. t. I, page 579.
- CHARRIN. — Myocardites expérimentales, *Congrès internat. de Berlin*, 1890. *Sem. méd.* 1890.
- COCURAT. — De la présence du bacille diphtérique dans les organes, Thèse Paris, 1898-1899.
- COMBA. — Sulle alterazione del cuore nella difterite sperimentale, *Lo Sperimentale*, 1894, t. XVIII.
- CORNIL et RANVIER. — Manuel d'histologie, p. 515.

- CUOGHI CONSTANTINI. — Policlinica, 1^{er} juin 1898.
- DESNOS et HUCHARD. — De la myocardite varioleuse, *Archives générales de médecine*, 1869. Des complications cardiaques de la variole et notamment de la myocardite varioleuse, *Union médicale*, 1870-1871.
- EHRLICH. — *Charité-Annalen*, 1880, p. 203.
- FELSENTHAL. — *Der Kinderarzt*, 1895, b. Jahrg, t. II.
- FROSH. — La propagation du bacille diphtérique dans le corps humain. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, Bd. XIII, 1893, p. 49, 53.
- GABRITCHEWSKY (G.). — Le rôle des leucocytes dans l'infection diphtérique. *Ann. de l'Institut Pasteur*, octobre 1894.
- GARNIER (Ch.). — Nouveau procédé de coloration pour les bactéries qui ne prennent pas le Gram. *Presse médicale*, 26 janvier 1901, p. 43.
- GULAT. — Essai sur la paralysie diphtérique du nerf pneumo-gastrique. Thèse, Paris 1881.
- GÜNSBOURG. — Die pathologische Gewebslehre, 1845.
- GUTTMANN (P.). — *Zeitschrift für klin. Med.*, 1882 et *Deutsche medizinische Wochenschrift*, t. VIII, 1882.
- HANOT. — Historique général des maladies du cœur. *Archives générales de médecine*, janvier 1890.
- HAYEM. — Des myosites symptomatiques. *Arch. de physiologie*, 1870.
— Recherches sur les rapports existant entre la mort subite et les altérations vasculaires du cœur dans la fièvre typhoïde. *Archives de physiologie*, 1869.
- HESSE. — Beiträge zur pathol. Anat. des Diphtherieherzens. *Jahrb. f. Kinderheilkunde*, 1893, t. XXXVI, p. 49-49.
- HILLIER. — *Medic. Times*, 1864.
- HOCHHAUS. — Ueber diphterische Lähmungen. *Virch. Archiv*, août 1891, t. CXXIV.
- HOFFMANN. — Ueber die Neubildung quergestreiften Muskelfasernins besondere beim Typhus abdominalis. *Virchow's Archiv*, t. XL, 1867.
— Untersuchungen über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe beim Abdominaltyphus, Leipzig, 1869.
- HOLLWACHS. — Ueber die Myocarditis bei Diphterie, thèse Leipzig, 1897.
— Ueber die Myocarditis bei der Diphterie, *Deutsches Archiv für klin. Med.*, Bd 64, S. 770.

- HUGHARD. — Étude sur les causes de la mort dans la variole. *Archiv. gén. de méd.*, 1871 et th. inaug., Paris 1872.
- HUGUENIN. — De la myocardite infectieuse diphtérique, thèse inaug., Paris 1890. *Rev. de méd.*, 1888.
- KÆSTER. — Ueber Myocarditis (écrits académiques). Bonn, 1888.
- KOTSURINE et KRAINSKY. — *Vratch*, 1891.
- KREHL. — *Deuts. Arch. f. kl. Medic.* Bd XLVI, p. 437.
- KUTSCHER. — Constatation de la présence des bacilles diphtériques dans les poumons d'un grand nombre d'enfants morts de diphtérie, *Zeitschrift für Hygiène und Infektionskrankheiten*, 1894, Bd XVIII.
- LABADIE-LAGRAVE. — Des complications cardiaques du croup et de la diphtérie et particulièrement de l'endocardite secondaire diphtérique, th. Paris, 1873.
- LAENNEC. — Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du cœur.
- LANDOUZY et SIREDEY. — Contribution à l'histoire de l'artérite typhoïdique, de ses conséquences hâtives (mort subite) et tardives (myocardite scléreuse) sur le cœur : cardiopathies typhoïdiques, *Rev. de méd.*, 1885.
- Études sur les localisations angiocardiaques typhoïdiques; leurs conséquences immédiates, prochaines et éloignées, *Rev. de méd.*, 1887.
- LANNELONGUE et ACHARD. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.
- LÉPINE et MOLLARD. — Sur une espèce particulière de myocardite parenchymateuse, *Arch. de méd. expér.*, 1891, p. 776.
- LEYDEN. — Ueber die Myocarditis oder Herzaffection nach Diphtherie, *Zeitsch. f. klin. Medicin*, 1882, t. IV, p. 334-352.
- LOUIS. — Recherches sur la maladie connue sous le nom de gastro-entérite, Paris, 1829.
- MARTIN (H.). — Pathogénie des lésions athéromateuses des artères, *Rev. de méd.*, 1881.
- Lésions viscérales consécutives à l'endartérite oblitérante et progressive, *Rev. de méd.*, 1881.
- Pathogénie des scléroses dystrophiques consécutives à l'endartérite progressive, *Rev. de méd.*, 1886.
- MEIGS. — *The American Journal*, 1864.
- MÉTIN. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 septembre 1898.

- MEYER (P.). — Anatomische Untersuchungen über diphtherische Lähmunge. *Virchow's Archiv*, 1881, t. LXXXV.
- MOLLARD. — De la myocardite segmentaire. Thèse Lyon, 1889.
- MOLLARD et REGAUD. — Lésions expérimentales du cœur, provoquées par la toxine diphthérique. *Soc. de biol.*, 1893.
- Lésions du myocarde dans l'intoxication aiguë par la toxine diphthérique. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897.
- Lésions chroniques expérimentales du myocarde consécutives à l'intoxication diphthérique. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie*. Séance du 10 juillet 1897.
- Note sur l'histogenèse des scléroses du myocarde produites par l'intoxication diphthérique expérimentale. Athérome de l'aorte chez des animaux soumis à l'intoxication diphthérique. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie*. Séance du 17 juillet 1897.
- Note sur la pathogénie et l'histologie pathologique des myocardites. *Lyon médical*, 17 septembre 1899, p. 73. Congrès de Lille, 28 juillet 1899.
- Lésions du muscle cardiaque consécutives à la section des nerfs vagues. *Lyon médical*, 11 juin 1899, n° 24, p. 179 et 217.
- MOSLER. — *Naturforscher Versammlung zu Leipzig*, 1872. Ueber Collaps bei Diphtherie. *Archiv der Heilkunde*, 1873, t. XV, p. 61-72.
- NICOLLE. — Les grandes scléroses cardiaques. Thèse Paris, 1890.
- ÖERTEL. — Die Pathogenese der epidermischen Diphtherie, 1887, p. 62.
- ÖESTREICH. — *Virchow's Archiv*. t. CXXXV, 1894.
- PRZEWOSKI. — Du mode de réunion des cellules myocardiques de l'homme adulte. *Ann. des sciences biolog. de l'Institut de méd. expér. de Saint-Petersbourg*, t. II, n° 1, 1893.
- PAPKOFF. — Sur les lésions du muscle cardiaque dans la diphthérie. *Vratch*, 1895, *Analyse in Méd. mod.* 1895.
- RABOT et PHILIPPE. — De la myocardite diphthérique aiguë, *Arch. de méd. expérimentale*, 1^{er} septembre 1891.
- RENAUT (J.). — Traité d'histologie.
- Sur la dissociation segmentaire du myocarde, *Congrès de méd. int.*, Lyon 1894.
- Des myocardites aiguës, rapport au Congrès de Lille, juillet 1899.
- RICHARDSON. — *Medical Times and Gazette*, 1856.
- RIEGEL. — Ueber Teitsch. kin. kl. Medicin, 1888.

- RINDFLEISCH. — Ueber Myocarditis, *Sitzungsber. der physik. u. med. Gesellsch. zur Würzburg*, 1890.
- RODET. — *Rev. de chir.*, 1883.
- ROKITANSKY. — *Handb. der spec. pathol. Anatomie*, 1842.
- ROMBERG. — Ueber die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis, Scharlach und Diphtherie (aus der medicinischen Klinik zu Leipzig). *Deutsch. Arch. f. klinisch. Medicin*, Bd XLVIII, 6 août 1891.
- ROSENBACH. — Ueber Collaps nach Diphtherie, *Archiv der Heilkunde*, 1873, Bd XIV.
- Ueber Myocarditis diphtheritica, *Virch. Archiv*, Bd LXX, 1877.
- SAVIGNÉ. — Des altérations du myocarde dans la diphtérie et spécialement de la myocardite interstitielle aiguë. Étude anatomo-pathologique et clinique, thèse Lyon 1890-1891.
- SCACCIOSI. — Ueber die Veränderungen der Herzmuskels bei Diphtherie, *Virchow's Archiv*, t. CXLVI, 1896.
- SCHAMSCHIN. — Beiträge zur Pathol. der Herzmuskels, *Ziegler's Beiträge*, t. XVIII, 1895.
- SCHEMM. — Ueber die Veränderungen der Herzmusculatur bei Rachendiphtherie. *Virch. Archiv*, août 1890, t. CXXI, p. 235-246.
- SCHROEDER. — Herzerkrank. nach Scharlach und Diphtherie. Thèse de Berlin 1895.
- STEIN. — Untersuchungen über die Myocarditis (*Gekrönte Preisschrift, München*, 1861.)
- STOKES. — Les maladies du cœur et de l'aorte, 1864.
- UNRUH. — Ueber Myocarditis bei Diphtherie. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, Bd XX, 1883.
- VERONESE. — Die postdiphtherische Herzlähmung. *Rivista veneta di sc. med.* 1892; *Wiener klin. Woch.* 1893.
- VINCENT. — Sur les altérations du plexus cardiaque dans la paralysie du cœur consécutive à la diphtérie, *Arch. de méd. expér.* 1894.
- VINOGRADOFF. — Des altérations des ganglions du cœur pendant la pneumonie. *Sem. méd.* 1886.
- VIRCHOW. — Ueber parenchymatöse Entzündung. *Virchow's Archiv*, IV Bd, 1852.
- Cellular Pathologie, 1853. Traduction Picard, Paris 1864.
- WALDEYER. — Ueber die Veränderungen der quergestreiften Muskeln bei der Entzündung und dem Typhus process, etc. *Virch. Archiv*, Bd XXXIV, p. 509.

- WEBER. — *Virch. Archiv*, 1867.
- WEBER ET BLIND. — Pathogénie des myocardites. *Rev. de méd.* 1896.
- WELCH ET FLENNER. — The histological changes in experimental diphtherie. *John Hopkin's hospital Bulletin*, n° 15, 1891, n° 20, 1892.
- WINKLER. — Die bluthlumpen in der häutigen Bräusse. Wien 1852.
- WUNDERLICH. — *Handbuch der Pathol. u. Therapie*, 1848.
- ZENKER. — Ueber die Verænderung der Willkürlichen Muskeln im Typhus abdominalis, Leipzig 1864.
-

